

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PERCEPTION DES AIDANTS NATURELS FACE AUX CHANGEMENTS
SYMPTOMATIQUES DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER AU COURS
D'UN TRAITEMENT DE 14 MOIS AU DONÉPÉZIL (ARICEPT™) : UNE
ANALYSE QUALITATIVE

ESSAI

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

VICTOIRE BÉLANGER-RICHARD

JUILLET 2015

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens, tout d'abord, à remercier mon directeur Marc-André Bédard Ph.D. pour son soutien, sa patience et tout le travail que représente la direction d'un tel projet. Il a su, malgré toutes ces années, continuer à m'inspirer et me motiver. Je tiens également à remercier Jean Bégin Ph.D., statisticien au département de psychologie de l'UQAM, qui été d'une aide très précieuse. Il me faut également mentionner le soutien de mon collègue Mark Chebli, Psy.D., qui fut un puis intarissable de judicieux conseils et de renseignements pratiques ainsi que mon amie de toujours Elin Soderstrom D. Mus. pour son appui et ses corrections. Pour finir, je me dois de remercier Pfizer Canada Inc. pour m'avoir donné accès aux données nécessaires à cette étude.

Sur un plan plus personnel, je veux remercier mon conjoint, Patrice Labelle, de m'avoir soutenu à travers tout ce long périple et d'avoir su, avec humour, faire diversion dans les moments de découragement. Je veux également souligner la présence de mes enfants, Lou Labelle et Vincent Cartier-Labelle, sans qui ce projet ne fait plus de sens. De plus, je veux remercier mes parents, Jean-François Bélanger et Anne Richard pour leurs encouragements, leur écoute et pour avoir fait de moi la personne que je suis. Pour finir, ces remerciements ne pourraient être complets sans mentionner l'oreille attentive de ma belle-mère et amie, Francine Boulva.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES-----	iii
LISTE DES TABLEAUX-----	iv
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES-----	v
RÉSUMÉ-----	vi
INTRODUCTION-----	1
CHAPITRE I	
PROBLÉMATIQUE-----	3
1) Description de la maladie d'Alzheimer-----	3
1.1) Portrait clinique de la maladie d'Alzheimer-----	3
1.2) Diagnostic-----	6
1.3) Profil neuropsychologique-----	7
1.4) Sommaire des aspects neuropathologiques de la MA-----	9
1.5) Facteurs de risque-----	11
1.6) Impacts de la maladie sur le patient et son entourage-----	13
1.7) Traitements-----	14
1.8) Techniques d'évaluation de l'efficacité des traitements-----	17
CHAPITRE II	
OBJET DE L'ÉTUDE ET MÉTHODE -----	18
2.1) Objectifs de l'étude-----	18
2.2) Méthode-----	20

CHAPITRE III

ARTICLE -----	28
3.1) Summary-----	29
3.2) Introduction-----	31
3.3) Method-----	32
3.4) Subjects-----	32
3.5) Outcomes measures-----	33
3.6) Data analysis-----	35
3.7) Results-----	36
3.8) Discussion-----	38
3.9) References-----	39
3.10) Tables and figures-----	43

CHAPITRE IV

CONCLUSION-----	48
ANNEXE A	
LISTE DES INSTRUMENTS DE MESURE-----	50
BIBLIOGRAPHIE-----	51

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Treatment effect after 7 months-----	44
Figure 2: Treatment effect after 14 months-----	45
Figure 3: Executive functions: scenario of evolution after 7 et 14 months-----	45
Figure 4: Memory: scenario of evolution after 7 et 14 months-----	46
Figure 5: Behavior: scenario of evolution after 7 et 14 months-----	46
Figure 6: Caregiver's burden: scenario of evolution after 7 et 14 months-----	47
Figure 7: MMSE results in comparison to Historical controls -----	47

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

AD : Alzheimer's Disease

ADAS-cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive subscale

ANCOVA : Analyse de covariance

CIDC : Caregiver's Impression of Disease Change Scale

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FAQ: Functional Activities Questionnaire

ITT: Intent-to-treat

MA: Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MMSE : Mini Mental State Examination

NINCDS/ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders
and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA: N-methyl-D-aspartate

Zarit: Zarit Caregiver Burden Scale

RÉSUMÉ

L'utilisation des perceptions des aidants naturels dans les études portant sur la maladie d'Alzheimer (MA) est encore peu répandue. Les études qui ont inclus les aidants l'ont généralement fait en utilisant des questionnaires. Cette étude, au contraire, a tenté d'utiliser une entrevue semi-structurée afin de mieux saisir la réalité des aidants naturels et de leurs proches qui aurait pu être sous-estimée par les mesures standardisées.

Cette étude prospective, multicentrique, de 14 mois, a permis de rendre compte de la perception de changement de 458 aidants naturels suite à un traitement au donépézil de leurs proches. À l'aide d'un nouvel instrument d'entrevue de type «questions ouvertes», le CIDC, les aidants naturels pouvaient exprimer de manière ouverte leurs difficultés avec leur proche atteint de la MA. D'autres instruments standardisés comme le MMSE et le Zarit Burden Scale ont également été administrés.

Des neuf catégories de difficultés rapportées par les aidants naturels, six ont été analysées : la mémoire, le langage, le comportement, les fonctions exécutives, les activités de la vie quotidienne et l'impact sur l'aidant naturel. De manière générale, les aidants naturels ont rapportés une stabilisation ou une amélioration dans toutes les catégories de symptômes à 7 et 14 mois ($p < 0.05$), sauf en ce qui a trait au comportement et aux activités de la vie quotidienne.

L'utilisation d'une entrevue de type «questions ouvertes» semble pertinente pour rendre compte de la perception des aidants naturels. Cette étude pourrait inspirer d'autres chercheurs qui auraient comme objectif de comprendre les changements notés chez les patients atteints de MA par les aidants mais que les tests standardisés n'arrivent pas à saisir.

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer- Perception de changement- Aidants naturels- Donépézil

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme de démence la plus fréquemment diagnostiquée au Canada. En effet, chez les personnes âgées de 65 ans et plus, une personne sur onze serait atteinte de MA, soit 500 000 personnes ou 1 à 2% de la population canadienne (Société Alzheimer du Canada, 2010). Au Québec, la MA toucherait environ 150 000 personnes (Société Alzheimer du Québec, 2014). Avec le vieillissement de la population, l'intérêt pour cette affection est grandissant. Le nombre de cas pourrait doubler dans les vingt prochaines années (Société Alzheimer du Canada, 2010).

La MA se caractérise principalement par des déficits cognitifs qui sont suffisamment sévères pour compromettre le fonctionnement quotidien de la personne. Avec l'évolution de la maladie, on observe généralement un déclin progressif des fonctions cognitives, de la qualité de vie, de l'autonomie et de la santé générale (Grant & Adams, 2009; McKann et al., 2011).

Aucun traitement définitif n'a encore été découvert et les causes de la MA restent à préciser. Certains traitements pharmacologiques peuvent soulager temporairement les symptômes et retarder le déclin. Les médicaments les plus souvent prescrits sont les inhibiteurs d'acétylcholinestérase soient le donépézil (Aricept™), la rivastigmine (Exelon™) et la galantamine (Reminyl™) ou encore un antagoniste des récepteurs NMDA, soit la memantine (Ebixa™) (Jones et al, 2009; Marum, 2009; Rountree et al., 2009; McKann et al, 2011; Institute of Quality and Efficiency in Health Care, 2014). Des traitements préventifs et non-médicamenteux sont également utilisés mais ciblent essentiellement les troubles de comportement, les facteurs de risque médicaux et les habitudes de vie (Callahan et al., 2012; Handford & Figueiro, 2013; Waldorff et al., 2012; Innes et al, 2014; Pezzatti et al., 2014).

Au départ, la plupart des études portant sur les effets des traitements ont évalué l'impact de la médication sur les performances aux tests cognitifs standards. Avec le temps d'autres chercheurs

ont tenté de rendre compte des bénéfices des traitements sur le fonctionnement des patients dans la vie quotidienne (Burns et al, 2007; Hansen et al, 2008; Van Marum, 2009; Persson et al, 2009; Gold et al, 2010; Opara, 2012;). Il est assez nouveau de s'intéresser, comme dans la présente étude, à l'influence de la médication sur les perceptions des aidants naturels quant à l'efficacité des médicaments et leur incidence sur la charge que représente le patient atteint de la MA. Une telle approche demeure centrale dans l'évaluation de l'efficacité des traitements et devrait constituer une des préoccupations majeures pour les années à venir. En effet, l'impression subjective des aidants permet de récolter des éléments d'information que les échelles standardisées ne mesurent pas directement, en raison des différences de repères symptomatiques. L'aidant naturel peut exprimer en ses mots un changement non perceptible par des mesures standardisées développées à partir de concepts symptomatiques prédéfinis et reposant essentiellement sur une conception médicale ou psychiatrique de la MA. De plus, l'importance de l'entourage du patient ou des aidants naturels ainsi que la charge que représente le fait de s'occuper d'une personne atteinte de la MA restent des données cruciales à mesurer lorsque vient le temps d'évaluer les effets d'un traitement. La présente étude se concentre sur l'utilisation d'une telle approche.

CHAPITRE I

PROBLÉMATIQUE

1) Description de la maladie d'Alzheimer

1.1) Portrait clinique de la maladie d'Alzheimer

Le DSM-5, nouvellement apparu dans la pratique clinique (18 mai 2013), qualifie la démence de type Alzheimer de trouble neurocognitif (American Psychological Association, 2013). Ce trouble se caractérise par l'apparition de déficits cognitifs, mais plus spécifiquement de déficits mnésiques. La présence d'une ou plusieurs altérations telles que l'aphasie, l'apraxie, l'agnosie ou des perturbations des fonctions exécutives vient s'y ajouter. Les déficits doivent avoir un impact significatif sur le fonctionnement de la personne et constituer un déclin par rapport au fonctionnement antérieur. Ils ne doivent pas découler d'autres affections du système nerveux central ou métabolique. Enfin, ils ne doivent pas être induits par une substance, survenir au cours d'un délirium ou être mieux expliqués par un autre trouble médical. Le DSM-5 prévoit également une codification précisant si la démence est accompagnée ou non de perturbations du comportement et s'il s'agit d'un type à début précoce (65 ans et avant) ou d'un type à début tardif (après 65 ans).

Sur le plan physiologique, la MA est une maladie neurodégénérative caractérisée par une mort neuronale progressive touchant le cerveau. En effet, une accumulation de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires se retrouvent à travers le cerveau, principalement dans le cortex et les hippocampes. La protéine responsable des enchevêtrements est la protéine Tau dont il sera question plus loin (Violet et al, 2014). La densité des enchevêtrements est particulièrement corrélée avec la sévérité de la démence. Quant aux plaques amyloïdes, elles constituent des accumulations d'une forme anormale de la protéine amyloïde (Beta amyloïde),

laquelle serait liée à une dysfonction métabolique de la protéine précurseur (PPA) de la protéine amyloïde (Innes et al, 2014).

Sur le plan symptomatique, les déficits mnésiques, de l'apprentissage (excepté l'apprentissage procédural, qui est préservé) et des fonctions exécutives sont souvent rapportés (Harrington et al., 2013; Isik, 2010; McKann et al, 2011; Persson et al., 2009; Weintraub et al, 2012) mais ne sont évidemment pas les seuls symptômes. En effet, les personnes atteintes peuvent également présenter des déficits sensorimoteurs (perte de l'acuité, de la perception des contrastes, champs visuels inférieurs réduits, perception des couleurs, perception des odeurs, etc.) (Weintraub et al, 2012), de l'attention (particulièrement de l'attention partagée) (McKhann et al., 2011; Weintraub et al., 2012), du langage (manque du mot, perte du sens des mots, etc.) (McKhann et al., 2011; Weintraub et al., 2012), des fonctions visuospatiales (orientation dans l'espace) (Weintraub et al, 2012), du raisonnement et du jugement (McKhann et al., 2011; Weintraub et al., 2012). Des troubles de comportements comme l'agressivité, les conduites d'opposition, de l'irritabilité et de l'errance sont également rapportés par les aidants naturels (Cerejeira et al, 2012). Il est intéressant de noter ici que lorsqu'il est question de rapporter des symptômes, les aidants naturels sont particulièrement prolifiques et que leur perceptions sont les bienvenues. (Cerejeira et al., 2012; Fernandez et al, 2010; Gaugler et al, 2010; Grand et al, 2011).

Chez certains individus, les symptômes de la MA apparaissent insidieusement et évoluent lentement, alors que pour d'autres, l'évolution est plus rapide. Cette différence dans la vitesse d'évolution de la maladie est liée à plusieurs facteurs dont le niveau de scolarité, la condition de santé, la stimulation, etc. L'intervalle moyen entre le diagnostic et la mort se situe généralement entre 15 et 20 ans (Grant & Adams, 2009). Certains auteurs cherchent à identifier des symptômes précliniques jusqu'à 5 ans avant le diagnostic mais ceux-ci n'ont pu prédire la MA qu'entre 1 et 24% des cas dans la population générale ou chez les MCI (Albert et al, 2011). Il reste que l'identification des signes pré-cliniques chez les patients présentant des troubles cognitifs légers (TCL) ou même chez des patients complètement asymptomatiques est un champ de recherche important tant sur le plan neurologique, de la neuro-imagerie ou de la neuropsychologie

(Fernandez et al, 2010; Grossman et al, 2010; Albert et al., 2011; Sperling et al., 2011; Morbili & Nobili, 2014).

De manière classique, la progression de la maladie est divisée en trois étapes ou sous-catégories : légère, modérée et sévère. Ces sous-catégories sont généralement représentatives des scores obtenus au Mini Mental State Examination (MMSE) qui est un des tests de dépistage les plus utilisés dont le résultat maximum est de 30 points (Folstein et al, 1975). La MA légère (scores de 21 à 27 au MMSE) est caractérisée par des signes cliniques subtils, comme des oublis ou des confusions portant sur des informations récentes. Des symptômes comportementaux peuvent également être rapportés comme, de l'anxiété ou de la dépression (Campbell et al, 2008; Gaugler et al, 2010; Fernandez et al, 2010). Les symptômes de la MA modérée (scores de 11 à 20 pts au MMSE) consistent essentiellement en une détérioration claire des fonctions cognitives, laquelle affecte directement le fonctionnement dans la vie quotidienne. En effet, la personne atteinte a plus de difficulté à planifier et effectuer les tâches quotidiennes comme la cuisine ou les tâches ménagères. Elle ne peut généralement plus être laissée seule. Finalement, le stade sévère de la MA (score inférieur à 10 au MMSE) se caractérise par des déficits cognitifs et comportementaux importants dans plusieurs domaines (Black et al, 2004; Fernandez et al, 2011). La perte d'autonomie et des troubles du comportement significatifs apparaissent au premier plan (agressivité, errance, désorientation générale, etc.) (Cerejeira et al, 2012). Outre cette catégorisation basée sur les scores du MMSE, certains jalons cliniques sont souvent utilisés pour rendre compte de la progression de la MA. En général, on observe d'abord l'émergence de TCL dominés par des atteintes mnésiques. La MA devient plus évidente au moment où les capacités instrumentales sont touchées et influencent les activités de la vie quotidienne. Par la suite vient, la détérioration généralisée des performances cognitives, l'émergence de symptômes comportementaux qui requièrent souvent le placement en résidence supervisée, puis, éventuellement la perte des capacités à s'occuper de soi (soins, hygiène et alimentation) et la mort. Le décès est généralement secondaire à une pneumonie, laquelle résulte des difficultés de déglutition qui entraînent des infections pulmonaires à répétition (Kutz et al, 2008; Grossman et al, 2010; Grand et al, 2011; McKann et al, 2011; Meguro et al, 2014).

1.2) Diagnostic

Le diagnostic de MA, du vivant du patient, est toujours incertain. En effet, un diagnostic définitif ne peut, à ce jour, être obtenu que suite à une autopsie ou une biopsie du cerveau (McKann et al, 2011). C'est la présence en quantité anormalement élevée de plaques séniles qui permet la confirmation de la MA. Toutefois, diverses techniques d'imagerie cérébrale et de dosage dans le liquide céphalorachidien permettent déjà de mesurer la protéine Beta amyloïde du vivant du patient (Hemiksen et al., 2014; Morbelli et Nobilli, 2014). Ces techniques, bien qu'invasives, sont couramment utilisées dans les essais cliniques sur les traitements curatifs de la MA. Du côté des cliniciens, on s'appuie principalement sur les indices cliniques afin d'effectuer le diagnostic d'une MA probable (Grossman et al, 2010; Grand et al, 2011; Mc Kann et al, 2011).

Le diagnostic différentiel de la MA en est un d'exclusion et repose sur les informations récoltées grâce à l'historique clinique, l'évaluation neurologique et physique, les bilans biochimique et sanguin, et parfois, l'imagerie cérébrale. Toutefois, l'étude des biomarqueurs ou l'imagerie, bien que présentant un intérêt futur indiscutable, reste, pour le moment, impossible à appliquer sur le plan du diagnostic compte tenu de la grande mixité des maladies dégénératives, de la présence de faux positifs et de faux négatifs obtenus dans la majorité des études (Fiandaca et al., 2014; Hemiksen et al, 2014). L'évaluation neuropsychologique reste le meilleur outil clinique pour documenter la présence de symptômes cognitifs compatibles avec un diagnostic de MA. En effet, la MA présente un éventail de symptômes assez caractéristiques pour pouvoir poser l'hypothèse de son diagnostic. La présence de symptômes tels que des déficits de la mémoire verbale, de l'orientation, de la performance psychomotrice, du langage (particulièrement la fluidité) et du raisonnement est représentative d'une démence de type MA (Persson et al, 2009; Weintraub et al, 2010; Weintraub et al, 2012). Toutefois, le manque de ressources dans le milieu de la santé ne permet pas un accès universel aux évaluations neuropsychologiques, et la majorité des patients reçoivent un diagnostic de MA à partir du jugement clinique de leur médecin, lequel récolte l'information pertinente à partir d'entrevues avec l'aidant naturel et le patient lui-même, de

même qu'à partir d'échelles de dépistage telle que la MMSE et le MoCA (Montreal Cognitive Assessment) (Pezzotti et al, 2008; Lieu et al., 2014).

1.3) Profil neuropsychologique de la MA

Comme mentionné plus haut, l'évaluation cognitive de la MA nous permet d'établir un profil caractéristique de la maladie. Chez les patients atteints de MA, la mémoire est typiquement atteinte. En effet, les déficits sont manifestes lors de l'apprentissage de nouvelles informations alors que les souvenirs anciens sont mieux conservés. La courbe d'apprentissage reste généralement plutôt plate. Le patient atteint présente certes des difficultés importantes sur le plan de l'encodage et de la récupération mais celles-ci ne sont certainement pas comparables à celles éprouvées en consolidation. Lors de l'évaluation, on observe une perte accrue d'informations nouvellement apprises en rappel différé et la performance lors des épreuves de reconnaissance ne s'améliore pas. Les déficits mnésiques sont d'ailleurs présents sur le plan visuel et verbal. Néanmoins, la mémoire procédurale c'est-à-dire la capacité à reproduire les gestes des routines bien apprises reste relativement préservée (Tatechi et al, 2012; Weintraub et al, 2012). On observe donc des déficits importants compatibles avec des atteintes temporales bilatérales et particulièrement hippocampiques. Dans la vie quotidienne, les oublis et répétitions sont nombreux. Le patient a tendance à répéter souvent les mêmes propos, oublie les conversations ou les nouveaux visages et perd ses effets personnels. Les nouveaux apprentissages sont particulièrement difficiles. Le patient a tendance à rester cantonné dans ses vieilles habitudes ex. : incapacité à apprendre à se servir d'un nouvel appareil téléphonique ou d'un agenda électronique.

Les fonctions exécutives sont également compromises rapidement dans le développement de la maladie. Lors de l'évaluation cognitive, on observe des difficultés sur le plan des capacités

d'abstraction, de la flexibilité mentale, de l'organisation et de la planification. La perte de ces fonctions a d'ailleurs un impact important sur le jugement et la capacité, pour les patients, à percevoir leurs difficultés. Ils ont tendance à minimiser leurs atteintes lorsqu'ils en sont conscients et à montrer des signes d'impatience ou de colère lorsque confrontés par leurs proches (Lezak, 2004; Weintraub et al, 2012).

Le langage des patients atteints de MA présente également des déficits. En effet, on note fréquemment un manque du mot en conversation et en dénomination d'images même en début de maladie. Lors des épreuves de dénomination, ils ont tendance à faire des erreurs sémantiques (substituer un mot sémantiquement lié au mot cible) mais pas phonémiques comme celles vues chez les aphasiques (bien que possiblement présents en fin de maladie ou dans une présentation hémisphérique asymétrique) (Lezak, 2004). Chez les patients dont la maladie est plus avancée, on note également des erreurs perceptivo-visuelles lors de ces épreuves. Plus la maladie se développe, plus le langage sera atteint. On a d'ailleurs recensé des cas de mutisme en fin de maladie. Notons que les déficits vont se manifester à l'oral mais également à l'écrit par une diminution des capacités orthographiques, syntaxiques et grammaticales. Le calcul peut également s'avérer atteint (Weintraub et al, 2012).

Sur le plan attentionnel, les déficits observés sont de moindre importance, particulièrement en début de maladie. Les patients atteints de MA restent alertes et les processus attentionnels peuvent être relativement préservés. On note néanmoins parfois des ralentissements dans les temps de réaction et des déficits en mémoire de travail (Lee et al., 2015; Weintraub et al, 2012).

Les fonctions visuo-spaciales, constructives et praxiques tendent également à être déficitaires. Lors des épreuves de discrimination visuelle, les performances des patients atteints sont diminuées. L'orientation droite-gauche reste bien préservée sauf lorsque les épreuves demandent une rotation mentale de l'image. Le jugement d'orientation de ligne est déficitaire. Les déficits visuo-constructifs chez les personnes atteintes d'Alzheimer ont été bien documentés. Lors de l'épreuve du dessin de l'horloge, on note d'importants déficits dont la perte d'une ou des deux

aiguilles, du concept de l'heure. Dans des épreuves de copie de dessin, on note fréquemment un phénomène d'accolement au modèle (*closing-in phenomenon*). Lors de l'évaluation des praxies, des difficultés à mimer seul ou en imitant l'utilisation d'objets sont également observées chez les patients atteints (Grant & Adams, 2009; Weintraub et al, 2012). On observe alors des tendances à assimiler le corps à l'objet (le poing devient la tête du marteau, la tranche de la main devient la scie) et la perte des gestes symboliques (signe de croix, salut militaire, etc.).

Il reste important de mentionner que l'évaluation cognitive reste un outil de renseignement important sur le profil du patient mais que la présentation de la maladie peut être extrêmement variable selon les individus. En effet, selon les aires cérébrales les plus touchées, les patients pourraient présenter des symptômes plus frontaux (déficits exécutifs), temporaux (déficits mnésiques) et même occipitaux (déficits perceptivo-visuels). D'autres examens complémentaires, comme les examens en imagerie, doivent venir appuyer l'évaluation neuropsychologique. De même, ces évaluations ne peuvent se substituer à l'opinion clinique et au jugement. Afin d'obtenir un profil le plus réaliste et plausible possible, une évaluation multidisciplinaire est souhaitable. Les observations des aidants naturels quant à l'évolution de la maladie restent également précieuses dans cette évaluation.

1.4) Sommaire des aspects neuropathologiques de la MA

Comme mentionné plus haut, la MA est caractérisée par la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires et de substance amyloïdes ou plaques sénile.

Les enchevêtrements sont liés aux changements des neurofibrilles qui sont des constituants du cytosquelette. Ces enchevêtrements adviennent lorsque les microtubules, responsables du transport des différents constituants chimiques du corps cellulaire au bout de l'axone du neurone, se recroquevillent et s'affaissent. Cette affection des microtubules de la cellule est liée à

l'altération d'une protéine, la protéine Tau (Hales et al, 2014; Tepper et al, 2014; Violet et al, 2014). En effet, cette dernière contribue à les maintenir droits et parallèles les uns aux autres. Dans la MA, la protéine Tau se détache des microtubules et vient se déposer à l'intérieur de la cellule ce qui fragilise la structure du neurone et empêche son bon fonctionnement. L'affection de la structure et la perturbation du flux axonal causent la dégénérescence de la cellule (Grossman et al, 2010; Violet et al, 2014). Les enchevêtrements apparaissent d'abord dans le cortex entorhinal, dans l'hippocampe et d'autres régions du lobe temporal. Par la suite, les aires néocorticales et certains noyaux du tronc cérébral (noyau raphé dorsal, locus coeruleus au niveau antérieur du pont) sont également atteints (Nir et al, 2013).

Les plaques amyloïdes ou séniles découlent de la neuro-dégénérescence. Elles apparaissent lorsqu'une protéine précurseur de l'amyloïde (PPA) est mal métabolisée. Cette erreur produit un fragment insoluble appelé amyloïde bêta (A β). Ces fragments insolubles vont s'agglomérer en plaques et perturber la transmission de l'information inter-neuronale. Ces plaques séniles se retrouvent partout dans le cortex des personnes atteintes mais également dans les aires sous-corticales telles que le thalamus, l'hypothalamus et les corps mamillaires (Violet et al, 2014). En dehors des plaques amyloïdes, il est important d'ajouter que les pertes neuronales sont également caractéristiques de la MA. Ces pertes neuronales affectent les plus gros neurones du néocortex et sont plus présentes au niveau du lobe temporal et des noyaux du pont cérébral (Mancuso & Gaetani, 2014; Nalivaeva et al; 2014).

Les pertes neuronales sont particulièrement associées aux réseaux utilisant un neurotransmetteur : l'acétylcholine. En effet, le noyau de Meynert et ses projections au cortex et à l'hippocampe, le noyau raphé et le locus coeruleus sont en grande partie associés à la production de l'acétylcholine. Les personnes atteintes de la MA présentent donc un déficit important d'acétylcholine (Martorana & Koch, 2014).

1.5) Facteurs de risque

1.5.1) Aspects génétiques

Bien que la MA se déclare la plupart du temps sans avertissement, de plus en plus de chercheurs s'intéressent aux facteurs génétiques prédisposant. En effet, les études portant sur les familles des personnes atteintes montrent que les personnes qui ont un parent (père ou mère) atteint ont deux fois plus de chance de développer la maladie. Chez les jumeaux identiques, la concordance de diagnostic varie entre 21 et 67% selon les études (Crean et al, 2011; Hales et al, 2014; Talwar et al, 2014).

Lorsqu'on aborde la question des facteurs génétiques, il est important de distinguer la MA avec début précoce (familiale) et celle avec début tardif (sporadique), la première évoluant à plus grande vitesse que la seconde. Dans les cas de MA précoce ou familiale (moins de 65 ans), trois gènes sont généralement impliqués; le chromosome 21 qui code pour la PPA, et les chromosomes 14 et 1 qui codent respectivement pour les présénélines 1 et 2, deux protéines dont l'anomalie de synthèse serait impliquée dans la physiopathologie de la MA familiale. Ces gènes sont dominants et un individu porteur développera automatiquement la MA (Crean et al, 2011; Hales et al, 2014; Talwar et al, 2014). L'implication des gènes dans la MA à début tardif (plus de 65 ans) est également importante, mais moins directe. Certains gènes ont été identifiés comme facteurs de risque. Un des gènes le plus étudié est celui de l'ApoE localisé sur le chromosome 19. Celui-ci est responsable de la production de l'apolipoprotéine E. Son implication est relativement limitée. En effet, les études rapportent un risque accru de 5%. Comme il s'agit d'un gène récessif, les risques de développer la maladie sont légèrement supérieurs lorsque l'individu est porteur des deux gènes soit 2 à 4 fois plus élevés que lorsqu'un individu est porteur d'un seul gène. L'origine ethnique joue également un rôle dans l'expression génétique de la MA tardive. Il semblerait que les personnes d'origine hispanique et afro-américaine soit plus à risque de développer la maladie lorsque le gène se présente sur un allèle particulier, le $\epsilon 4$ (Howe, 2010; Hales et al, 2014).

1.5.2) Facteurs démographiques

Le facteur de risque le plus important de la maladie d'Alzheimer est l'âge. Bien que certains individus développent la maladie aussi jeune que dans la trentaine (formes familiales), la majorité des cas diagnostiqués (forme sporadique) se retrouvent chez des personnes de plus de 60 ans. En effet, 1% des personnes âgées de 65 ans et 50% des personnes de 85 ans sont atteintes de MA (Isik, 2010).

La plupart des études sur la prévalence de la MA rapportent que les femmes sont également plus à risque de développer la maladie. Par contre, il est primordial de noter que cette différence pourrait, partiellement du moins, être expliquée par les changements hormonaux qui suivent la ménopause et particulièrement la diminution d'œstrogène (Cheng et al, 2014).

De légères différences ont été rapportées selon l'origine ethnique des personnes atteintes. En effet, il semblerait que les personnes d'origine hispanique et afro-américaine seraient plus à risque de développer une MA alors que la maladie serait moins fréquemment rencontrée chez les populations asiatiques probablement en raison de l'alimentation (Crean et al, 2011).

Enfin, plusieurs études se sont penchées sur le niveau d'éducation comme facteur de protection probable de la maladie d'Alzheimer. La notion de «réserve cognitive» utilisée par ces études fait référence au fait qu'un niveau plus élevé d'éducation reflète probablement un nombre plus élevé de réseaux et de connexions neuronales qui agit comme retardateur ou compensateur de l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Ceci est compatible avec l'idée qu'un cerveau plus volumineux peut être le reflet de plus de connexion, et donc d'une plus grande «réserve cognitive» (Starr & Lonie, 2008; Whitwell, 2010; Morbelli & Nobili, 2014).

1.5.3) Autres facteurs

Les autres facteurs de risque rapportés comprennent les traumatismes crâniens et l'exposition à différentes formes de dommages neuronaux tels que des accidents cérébraux vasculaires mineurs, des maladies de la matière blanche ou des inflammations (Innes et al, 2012; Morales et al, 2014; Orsini et al, 2014), des faibles taux d'œstrogène chez les femmes ménopausées, la cigarette, la haute pression, le diabète et un haut taux de cholestérol (Choi et al, 2014). En fait, toute atteinte fonctionnelle ou structurale au système nerveux central peut être vu comme élément déclenchant de la MA, chez la personne prédisposée ou vieillissante.

1.6) Impacts de la maladie sur le patient et son entourage

La qualité de vie liée à la MA, celle du patient tout comme celle de l'aidant naturel, constitue une des variables les plus importantes lorsqu'on s'intéresse aux impacts globaux de la maladie. Étant donné la définition variable que chacun donne au concept de qualité de vie, celle-ci reste assez difficile à évaluer. Par ailleurs, les patients qui présentent une MA ont généralement de la difficulté à estimer leur propre qualité de vie, ayant tendance à surestimer celle-ci, en dépit d'une réduction évidente. On fait donc appel aux aidants naturels pour évaluer la qualité de vie des patients, mais ici aussi, des limites s'imposent; Les aidants ont tendance à sous-estimer la qualité de vie des patients car ils les comparaient systématiquement à des personnes en santé (Rockwood et al, 2006). Chez les aidants naturels, il semble que la perte des habiletés fonctionnelles de leurs proches, l'augmentation des troubles de comportement et la perte progressive de leur compagnon soient les facteurs les plus prépondérants dans la réduction de leur qualité de vie. Le poids de la tâche est accentué par la présence de stress, de symptômes dépressifs, une impression d'être débordé, du ressentiment et l'incapacité à faire face pour certains aidants naturels (Brodaty & Thompson dans Rockwood et al, 2006; Galvin et al, 2010). Notons également que si les aspects

négatifs de la prise en charge des aidants naturels sont souvent étudiés, il existe également des aspects positifs comme des sentiments de satisfaction et de donner un sens à la vie.

La qualité de vie et le bien-être des aidants naturels sont souvent négligés par les professionnels de la santé qui ont tendance à se centrer uniquement sur le patient. Hors, ces facteurs de la vie quotidienne sont cruciaux pour assurer la qualité de soins envers les personnes atteintes de la MA. En effet, il n'est pas rare pour les professionnels œuvrant auprès des personnes atteintes de démence de se buter à une certaine ambiguïté dans le comportement des aidants naturels quant aux soins et au meilleur intérêt des patients. La qualité de vie et le bien-être des aidants naturels devrait impérativement faire partie des préoccupations des professionnels puisqu'elles restent garante de la qualité des soins prodigués envers les individus atteints de MA, surtout en début d'évolution (Rockwood et al, 2006; Gaugler et al, 2010; Valente et al, 2011; Blom et al, 2013). En effet, en plus des effets psychologiques tels que le stress et les symptômes dépressifs, les aidants naturels semblent être plus souvent atteints de maladies chroniques et d'un mauvais état de santé. Ceci a pour impact d'entraîner plus de visites chez le médecin, d'hospitalisation et de consommation de médicament (Rockwood et al, 2006; Gaugler et al, 2010; Valente et al, 2011; Blom et al, 2013). En plus d'affecter les soins envers le patients atteint de MA, cette détérioration de l'état de santé des aidants naturels représente un coût social et financier supplémentaire qu'on ne peut négliger.

1.7) Traitements

Les traitements pharmacologiques et les interventions comportementales utilisés dans les cas de MA ne sont pas curatifs. Néanmoins, on estime qu'environ la majorité des patients atteints de MA reçoivent un traitement médicamenteux (Hansen et al, 2008; Wilkinson et al, 2009; Mc Kann, 2011; Mosello & Balini, 2012), lequel est essentiellement symptomatique.

Plusieurs essais cliniques ont été menés au cours de la dernière décennie avec diverses substances visant à contrer les effets délétères de la Beta amyloïde. Diverses approches ont été explorées chez l'animal comme chez l'humain, avec des degrés variables de succès (Nalivaeva et al, 2014). Les données les plus récentes laissent toutefois entrevoir un avenir plutôt pessimiste sur cette approche, car les symptômes de la MA semblent demeurer présents en dépit d'une réduction importante, voire même d'une abolition totale de la Beta amyloïde dans les cerveaux des sujets traités (Nalivaeva et al, 2014; Stancu et al, 2014). De nouveaux essais cliniques sont présentement en cours, avec comme cible principale la réduction de la protéine Tau.

Les médicaments présentement disponibles sur le marché pour traiter la MA ont pour objectif d'augmenter les concentrations d'acétylcholine dans le cerveau. Ceci vise à diminuer la sévérité des symptômes et ainsi allonger la période d'autonomie chez le patient. Les médicaments actuellement utilisés sont les inhibiteurs de la cholinestérase (ICE) soient le donépézil (Aricept™), le galantamine (Reminyl™), la rivastigmine (Exelon™), et un antagoniste des récepteurs NMDA, la memantine (Ebixa™) (Hansen et al, 2008; Wilkinson et al, 2009; Mc Kann, 2011; Care, 2012; Mosello & Balini, 2012).

L'indication clinique des ICE a été longtemps réservée aux cas de MA légère à modérée, mais on reconnaît aujourd'hui son utilité même dans les stades sévères de la maladie. La mémantine est réservée au cas sévères de MA, bien que son efficacité fasse l'objet de bien des remises en question (Hansen et al, 2008). L'utilisation des traitements pharmacologiques de la MA reste controversée en raison des coûts (financiers) et de leur efficacité limitée (Hansen et al, 2008; Wilkinson et al, 2009; Mc Kann, 2011; Care, 2012; Mosello & Balini, 2012). Justement, cette efficacité est presque toujours évaluée à partir des performances aux tests de dépistage cognitifs comme le MMSE et l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-Cog) (Pezzotti et al, 2008; Suh et al, 2008; Rountree et al, 2009; Wilkinson, 2009; Gold et al, 2010; Mosello & Balini, 2012). Or, ces tests ne reflètent pas nécessairement bien le fonctionnement cognitif dans la vie quotidienne du patient, ce qui remet en question leurs valeurs écologiques. Par ailleurs, une amélioration de 1 à 2 points, comme celle généralement observée à ces tests

suite au traitement par les ICE ne signifie nullement une amélioration clinique perceptible par le patient ou son entourage.

Dans une méta-analyse, effectuée par Hansen et al en 2008, qui s'intéressait à la comparaison des différents ICE offerts, il a été démontré que ceux-ci avaient tous un effet similaire en comparaison du placebo. Par contre, les patients traités au donépézil voyaient leur comportement se détériorer moins rapidement que ceux traités avec les autres ICE. Au niveau de l'amélioration globale, qui tenait compte des aspects cognitifs et comportementaux, les résultats favorisaient le donépézil et le rivastigmine plutôt que le galantamine mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux premiers. Du point de vue de la sécurité et de la facilité à tolérer le médicament, Hansen et al rapportent qu'en moyenne 76% des patients traités rapportaient des effets secondaires indésirables. Le plus fréquemment rapporté était la nausée (19% des participants à travers les études), les vomissements (13%), la diarrhée (11%), les étourdissements (10%) et la perte de poids (9%). À l'exception de la diarrhée, la fréquence des effets secondaires était moins élevée chez les patients traités avec le donépézil et la plus élevée chez ceux traités avec le rivastigmine. Dans les études analysées par Hansen et al, une attrition de 26% des participants était rapportée et la moitié de ceux-ci ne complétaient pas l'étude à cause des effets secondaires.

De manière générale, les traitements médicamenteux soulagent de manière temporaire une partie des symptômes de la MA mais causent également des effets secondaires indésirables. Le donépézil semble être le mieux toléré, tout en apportant les mêmes bienfaits que les autres ICE. C'est sans doute là la raison pour laquelle il demeure le plus utilisé en pratique clinique. La présente étude portera sur le donépézil.

1.8) Techniques d'évaluation de l'efficacité des traitements

De nombreuses études montrent l'efficacité des ICE dans la MA en utilisant des échelles standardisées telle que le MMSE et l'ADAS-cog. Ces résultats ont une valeur écologique incertaine toutefois, car on ne sait guère à quoi correspond une amélioration de quelques points à ces échelles. En effet, les changements induits suite au traitement avec les ICE sont toujours hautement significatifs sur le plan statistique, mais peu révélateurs sur le plan clinique. En effet, il est difficile de déterminer comment les améliorations notées à certaines échelles de dépistage comme la MMSE se traduisent dans la vie quotidienne des patients. Sur la trentaine d'études les plus influentes quant à l'efficacité des ICE, seulement deux d'entre elles ont essayé de rendre compte de la perception d'efficacité des aidants naturels à l'aide de questionnaires prédéfinis (Grossberg et al., 2013; Campbell et al., 2013), et aucune n'a évalué par questions ouvertes adressées aux aidants naturels, l'efficacité des traitements (Campbell et al., 2008; Koumaras et al., 2008; Hansen et al., 2008; Suh et al., 2008; Jones et al., 2009; Lockart et al., 2009; Van Marum, 2009; Persson et al., 2009; Rountree et al., 2009; Wilkinson et al., 2009; Gold et al., 2010; Care, 2012; Mosello & Balini, 2012; Fuermaier et al., 2013; Herrman et al., 2013; Molino et al., 2013; Tricco et al., 2013; Sabbagh et al., 2013; Van de Glind et al., 2013; Meguro et al., 2014; Nye et al., 2014; Spalletta et al., 2014).

Dans la présente étude nous nous intéresserons à l'efficacité du traitement, tel que perçu par l'aidant naturel, à partir de questions ouvertes, c'est-à-dire qui ne sont pas structurées à partir d'une définition médicale ou psychologique de la symptomatologie de la MA. Ceci pourrait constituer une nouvelle méthode d'acquisition de données, qui permettrait de mieux cerner la nature des changements induit par un traitement par ICE.

CHAPITRE II

OBJET DE L'ÉTUDE ET MÉTHODE

2.1) Objet de l'étude

Cette étude de type qualitatif, cherche à mieux traduire en terme clinique, la perception des aidants naturels face à l'efficacité d'un traitement de la MA par un ICE; Le donépézil. Elle permettra de mieux s'interroger sur la valeur des échelles standardisées telle que MMSE et ADAS-cog largement utilisée dans les essais cliniques sur la MA. Ces échelles offrent l'avantage d'être connues dans le monde entier en plus d'offrir des normes quantitatives sur de très vastes échantillons. Ces échelles sont aussi exigées par les agences réglementaires du monde entier lorsque vient le moment de vérifier l'efficacité d'un nouveau traitement ou de quantifier la sévérité clinique de la MA chez une personne donnée. Toutefois, on peut s'interroger sur leur valeur écologique. En effet, jusqu'à quel point une variation de pointage sur ces échelles reflète-t-elle réellement le fonctionnement quotidien du malade? Dans la pratique clinique et en dépit des effets secondaires également rapportés, il est courant d'entendre les patients ou leurs aidants naturels rapporter une amélioration notable suite à l'initiation d'un traitement par les ICE, mais ceci n'est pas toujours corroboré par les échelles cliniques standardisées.

Au cours des dernières années, un nombre grandissant d'études est apparu sur la façon de quantifier l'appréciation des symptômes de la MA par l'aidant naturel. Par exemple, Rockwood et al (2002) ont demandé à des aidants naturels, de même qu'à des médecins et aux patients eux-mêmes d'identifier les symptômes les plus importants ou incommodants pour eux et de fixer des objectifs thérapeutiques. Il a ainsi été démontré qu'il existait peu de correspondance entre d'une part les attentes de ces trois groupes et d'autre part l'évaluation clinique standardisée, les écarts les plus importants ayant été observés aux tests cognitifs. Plus tard, Rockwood et al (2007) ont comparé les résultats cognitifs obtenus à la batterie ADAS-cog chez des patients atteints de la MA, avec les résultats du CIBIC-plus, un outil d'entrevue clinique semi-structuré s'adressant à

l'aidant naturel. De manière générale, l'amélioration aux tests cognitifs standards était concordante avec l'appréciation subjective des aidants naturels. Toutefois, même dans les cas d'une absence d'amélioration à l'ADAS-cog, on observait une amélioration rapportée par les aidants naturels. Cette surestimation des effets bénéfiques du traitement pourrait être liée à une attente exagérée des aidants naturels (effet placebo). Rockwood soulève aussi la possibilité que les mesures standardisées pourraient être insensibles à certains symptômes qui répondent pourtant au traitement et qui seraient mieux détectés de manière empirique par l'aidant naturel. C'est très précisément cet aspect que nous explorerons dans la présente étude.

Les études de Rockwood et coll. ont toutes utilisé une approche qui définit les symptômes a priori chez le sujet atteint d'une MA. L'aidant naturel n'a donc pas le loisir de concevoir ou définir lui-même le symptôme, ce qui enlève toute possibilité de personnalisation ou de spécification d'une occurrence. Par exemple, en dépit d'une absence de trouble objectivé de la mémoire ou des fonctions exécutives, un patient pourra présenter des déficits dans les tâches qui requièrent les deux fonctions à des degrés ou proportions divers. De plus, nous savons qu'il existe une certaine hétérogénéité dans la façon dont les symptômes peuvent se manifester chez les différents individus. Les troubles de l'orientation spatiale pourront s'exprimer par une désorientation pour certains ou par un trouble de la représentation chez d'autres. Afin de déceler chez chaque individu la spécificité de ses symptômes, il serait toujours possible d'explorer systématiquement l'ensemble et la totalité des fonctions cognitives, tel qu'elles sont conçues en neuropsychologie et en science cognitive, mais en pratique clinique cette façon de faire reste fastidieuse et très couteuse en temps. Une méthode basée sur l'appréciation de l'aidant naturel, bien que présentant des biais que nous aborderons dans la discussion, pourrait permettre de mettre rapidement en évidence les symptômes les plus problématiques et ceux qui répondent le mieux au traitement chez un patient donné. La présente étude portera sur cette approche. Le but est de pouvoir convertir en termes et concepts neuropsychologiques, certains symptômes des patients atteints d'une MA tel que notés et rapportés empiriquement par les aidants naturels.

Les objectifs de l'étude sont :

- Développer une nouvelle méthode descriptive, le CIDC (Caregiver Impression of Disease Changes), permettant aux aidants naturels de décrire de façon empirique les symptômes de la MA et leurs variations pendant le traitement;
- Définir la prévalence des différents symptômes liés à la MA, à partir de la description empirique que peuvent en faire les aidants naturels avant l'initiation d'un traitement;
- Définir les différents profils de variations des symptômes au cours d'un traitement de 14 mois de la MA, à partir de la description empirique que peuvent en faire les aidants naturels;
- Vérifier s'il y a concordance entre les résultats aux tests standardisés et ceux observés au CIDC au cours d'un traitement de 14 mois de la MA.

Les hypothèses de recherche sont :

1. Un profil symptomatologique de la MA pourra être défini avant l'initiation du traitement, à partir de la fréquence des symptômes que les proches considèrent les plus incommodes;
2. L'impression de changement évaluée par les proches à partir du CIDC lors du traitement, montrera un profil de variation distinct de celui observé aux échelles standardisées.

2.2) Méthode

2.2.1) Sujets

Cette recherche porte sur 458 sujets diagnostiqués avec une MA légère à modérée et leurs aidants naturels, recrutés sur un total des 50 sites différents au Canada. Les données ont été obtenues entre 2002 et 2004 au cours d'un essai clinique (Triad) multicentrique, commandité par Pfizer Canada. La présente étude est centrée sur une portion des données de cette recherche ayant été obtenu (CIDC) mais non encore analysée.

Critères d'inclusion:

- Un consentement écrit devait être obtenu du patient et de son aidant naturel.

- Les patients devaient être porteurs d'un diagnostic de MA probable, de sévérité légère à modérée (MMSE de 17 à 26), avec ou sans autre étiologie de démence. Le diagnostic clinique devait être conforme aux critères du « Diagnosis and Statistical Manuel » (DSM-IV-TR) et le « National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke » / « Alzheimer's Disease and Related Disorders Association » (NINCDS/ADRDA).
- Les patients devaient avoir un aidant naturel qui accepte d'accompagner le sujet à toutes les rencontres. Ces aidants naturels devaient être de proches parents ou membres du personnel des institutions et avoir été en contact avec le patient pour un minimum de quatre heures consécutives, trois fois par semaine, pour un minimum de 12 heures par semaine.

Critères d'exclusion:

- Toute contre-indication telle que spécifiée dans la monographie du donépézil;
- Les patients vivant en résidence supervisée;
- Les patients présentant une intolérance aux IAChE;
- Les patients qui ont déjà été traités avec donépézil avant l'étude;
- Les patients présentant une dépendance à l'alcool ou aux stupéfiants.

2.2.2) Devis expérimental

Toutes les données ont été recueillies auprès des patients et des aidants naturels par le médecin traitant à trois reprises, soit avant l'initiation du traitement par donépézil (T0), puis sept (T7) et quatorze (T14) mois suivant l'initiation du traitement. Le traitement devait avoir été effectué conformément à la monographie du produit, c'est-à-dire 5 mg par jour pendant le premier mois, et entre 5 et 10 mg pendant le reste de l'étude selon l'évaluation du médecin traitant.

2.2.3) Instruments de mesure

L'annexe A présente la liste des instruments de mesure utilisés dans cette étude. Le MMSE fut utilisé comme mesure de l'efficienne cognitive globale. Le « Zarit Caregiver Burden Scale » a été choisi comme mesure de la charge des aidants naturels. Le « Functional Activities Questionnaire » (FAQ) et le « Physical Self-Maintenance Scale » ont été administrés pour évaluer les pertes fonctionnelles. Tous ces instruments sont utilisés de façon courante dans les essais cliniques sur la MA. Ceux-ci serviront de point de référence pour le nouvel instrument développé et utilisé dans la présente étude et que nous avons nommé le « Caregiver Impression of Disease Change » (CIDC), lequel permet de récolter et évaluer l'appréciation subjective de l'aidant naturel face aux symptômes du patient.

Caregiver Impression of Disease Change (CIDC)

Le CIDC a été développé pour et par cette étude. Il est tout d'abord administré une première fois par le médecin traitant à T0, c'est-à-dire avant l'initiation du traitement. Celui-ci pose alors une question ouverte portant sur les aspects les plus problématiques de la maladie chez le patient («Identify the most difficult problems you face as caregiver of your spouse/relative/friend with AD»). N'ayant aucune limite quant au nombre de problèmes à rapporter, les aidants naturels sont ainsi incités à décrire des perturbations en précisant pour chacun un exemple lié aux activités de la vie quotidiennes (AVQ). Par la suite, à T7 et T14, le médecin traitant demande aux aidants naturels si le problème rapporté à T0 s'est amélioré, stabilisé ou détérioré. Si des problèmes étaient apparus par la suite, ceux-ci furent inclus dans l'étude et comptabilisés comme détériorés. Au terme de l'étude, les multiples difficultés rapportées par les aidants naturels sont classées en fonction de la symptomatologie connue de la MA, par deux neuropsychologues qui procèdent en double insu. Les catégories possibles incluent : Troubles de la perception; Trouble du langage; Trouble du geste; Trouble de la mémoire; Troubles des fonctions exécutives; Troubles somatiques/autonomiques; Troubles du comportement; Charge de l'aidant naturel. En cas de redondance d'un même symptôme (ex : trouble du langage), rapporté dans plusieurs AVQ chez

un patient donné (difficulté à trouver les mots, déforme les mots, phrases « sans queue ni tête », parle peu, ...), une seule occurrence était alors comptabilisée. En cas de discordance de classification entre les deux neuropsychologues une réconciliation des deux perceptions était recherchée. Si la discordance persistait, le symptôme était retiré pour le patient concerné. Ce travail « a posteriori » permettait de ramener à un dénominateur commun les multiples plaintes qui pouvaient être assimilables aux mêmes symptômes (ex : Désorganisation lors de la préparation des repas, perte du fil des idées dans les conversations ou distraction lors de l'exécution d'une activité nouvelle peuvent être catégorisées comme un seul trouble des fonctions exécutives). Un seul trouble neuropsychologique était conservé pour chaque symptôme rapporté par l'aidant naturel. Même si le symptôme pouvait résulter de plusieurs troubles potentiels, seul le plus proéminent ou le plus contributoire était conservé. Ainsi, contrairement aux mesures habituelles sur les perceptions des aidants naturels, le CIDC permet une variété infinie de réponses et ne limite pas le nombre ou le type de difficultés rapportées. De plus, même si le problème rapporté par l'aidant naturel ne semble pas caractéristique de la MA à première vue, (par exemple euphorie et rires inappropriés) il peut néanmoins être inclus dans une catégorie de symptômes (dans l'exemple mentionné ici, « désinhibition & troubles exécutifs) propres à la maladie.

Zarit Caregiver Burden Scale (Zarit)

Cette échelle (Zarit et al, 1985) permet de rendre compte du fardeau de la MA sur les aidants naturels. La forme courte utilisée ici comprend 22 items (l'originale en comptait 29) et met l'accent sur l'état de santé, l'impact financier, les activités sociales et les sentiments des aidants naturels. Cet outil évalue autant les avantages que les inconvénients de s'occuper d'une personne atteinte de MA. Il s'agit d'un outil fréquemment utilisé dans les essais cliniques (Gaugler et al, 2010; Galvin et al, 2010; Sieger et al, 2010). Elle a été traduite dans plusieurs langues et utilisée dans de nombreux pays comme l'Espagne, le Brésil et le Japon. Elle a également été utilisée auprès de nombreuses populations d'aidants naturels de personnes atteintes de différents

troubles; plusieurs types de démences, des maladies cardiovasculaires, de maladies auto-immunes etc. La plupart des études portant sur la fiabilité de cette échelle rapportent un coefficient alpha de 0.80 ou plus. Le coefficient de corrélation intra-classe, quant à lui, se situait entre 0.66 et 0.99. Quant à la fidélité interjuges, elle se situait entre 0.78 et 1.00 selon les études (Whalen & Buchholz, 2009).

Functional Activities Questionnaire (FAQ)

Le Functional Activities Questionnaire (FAQ) est un outil permettant de mesurer l'impact de la MA sur les habiletés fonctionnelles du quotidien (Pfeffer, 1982). Il s'agit d'une échelle en 10 items qui touche à la capacité de s'occuper des finances, préparer les repas, voyager, se souvenir de rendez-vous, se concentrer, comprendre et discuter une émission de télévision, un livre ou un magazine. Le score total varie entre 0 (totalement indépendant) et 30 (totalement dépendant). Un score de 9 (dépendant dans 3 activités ou plus est recommandé comme indicateur de déficit fonctionnel et cognitif. Les études rapportent de fortes corrélations entre les résultats obtenus au FAQ et ceux d'autres instruments du même type, tel que le IADL (0.72) de Lawton et Brody. La fidélité inter-juges se situe autour de 0.97. Les coefficients de validité obtenus pour le FAQ étaient de 0.85 pour la validité de construit et de 0.85 pour la validité prédictive (Burns et al, 2004; McDowell, 2006).

Physical Self-Maintenance Scale et le Instrumental Activities of Daily living scale (PSMS et IADLs)

Les PSMS et IADLs, développés en 1969 par Lawton et Brody, généralement administrés ensemble, mesurent six fonctions de base telles que manger, se vêtir ou se laver et huit activités à

effectuer dans la vie quotidienne comme utiliser le téléphone, prendre ses médicaments ou gérer ses finances. Les scores à ces échelles variant entre A (indépendant à tous les items) et G (dépendant dans toutes les fonctions). Ces tests furent développés dans le but de quantifier les déficits des personnes âgées. En ce qui concerne la fidélité, la première partie du test (PSMS) obtient un coefficient de reproductibilité de 0.96 et la seconde partie (IADLs) de 0.93. La fidélité test-retest est de 0.94 pour la première partie et de 0.88 pour la seconde. En ce qui a trait à la validité, il existe très peu d'études portant sur le PSMS, Lawton et Brody rapportent une validité de contenu de 0.62 (Rountree et al, 2009; Starr & Lonie, 2008; Jefferson et al, 2008; Azaz et al, 2008; Brody & Lawton, 1969).

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Le «Mini-Mental State Examination» (Folstein et al, 1975) est l'outil de mesure des habiletés cognitives le plus utilisé dans le monde pour le diagnostic clinique de la MA. Il donne un score entre 0 (démence extrêmement sévère) et 30 (aucun déficit cognitif apparent). Cet outil est extrêmement facile à administrer et comporte onze items. Les études lui attribuent une fidélité inter-juges d'environ 0.65 et test-retest entre 0.8 et 0.95 (Foreman et al, 1987 ; Tombaugh et al, 1996). Cette épreuve présente également une validité de construit entre 0.87 et 0.89 (Simard, 1997). Dans le cadre de cette étude, le MMSE a servi à la fois comme mesure d'inclusion et d'efficacité.

2.2.3) Procédure

Les données requises pour cette recherche sont tirées d'un essai clinique (DON-CDN-97-002), commandité par Pfizer Canada. À l'origine, cet essai clinique avait pour objectif de mesurer l'impact d'un programme d'information (TRIAD) administré conjointement avec un traitement au donépézil. Un premier groupe recevait uniquement le traitement, et un autre le traitement et le programme d'information. Aucune différence ne fut observée entre les deux groupes. Ceux-ci furent donc fusionnés afin d'obtenir un échantillon unique sur lequel les données obtenues pour

la présente étude furent tirées. L'essai clinique s'étendait sur une période de quatorze mois. Chacun des milieux participants a approuvé le protocole, par l'entremise de divers comités d'éthique canadiens indépendants, avant que le recrutement ne débute. Le recrutement des patients et des aidants naturels a eu lieu auprès de médecins généralistes. Les patients et leurs aidants-naturels ont d'abord signé le formulaire de consentement approuvé, puis étaient évalués par le médecin traitant à chacune des échelles décrites plus haut, lors des trois visites prévues au protocole (T0, T7 et T14). Afin de s'assurer de la bonne condition physique des patients et de leur adhérence au traitement, des visites supplémentaires avaient également lieu à la fin du premier mois (30 jours \pm 12), au quatrième mois (122 jours \pm 16) et, au onzième mois (336 jours \pm 24). La base de données disponible pour la présente étude comprend les résultats individuels au CIDC. Les autres variables sont des moyennes de groupe et des tailles d'effets.

2.2.4) Analyses statistiques

Tout sujet porteur d'un diagnostic de MA et ayant obtenu au moins une dose du traitement à l'étude sera inclus aux analyses statistiques. À T0, des statistiques descriptives seront présentées pour connaître la distribution des différents symptômes rapportés au CIDC, en plus de connaître les performances de bases aux échelles standardisées. Ceci permettra de vérifier notre première hypothèse sur le profil neuropsychologique à partir du CIDC. La seconde hypothèse sur les changements liés au traitement sera vérifiée à partir de tests khi carrés de McNemar effectués sur les divers symptômes rapportés au CIDC à T7 et T14. Quant aux variations de performances aux échelles standardisées pendant le traitement, elles ont déjà été analysées à partir d'ANOVA pour mesures répétées, en utilisant la mesure de base (T0) comme covariable. Les résultats à ces analyses complétées pourront être utilisés de concert avec les analyses non paramétriques du CIDC, dans la vérification de notre troisième hypothèse sur la non-concordance entre les échelles standardisées et le CIDC.

2.2.5) Éthique

Cette étude multi-centres a été effectuée en conformité avec les principes éthiques issus de la Déclaration de Helsinki et des directives de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation des Bonnes Pratiques Cliniques afin d'assurer un consentement libre et éclairé. Les Comités Éthiques Indépendants de chacun des centres participants ont approuvé le protocole. Enfin, celui-ci a été conçu pour respecter les règlements du Food and Drug Administration (Code des Règlements Fédéraux 21, parties 50, 56 et 312). Un formulaire de consentement écrit a été signé pour chaque participant (patients et aidants-naturels). Les médecins traitant étaient, de plus, chargés d'expliquer aux participants la nature de l'étude, ses objectifs mais également les risques et les effets secondaires du traitement afin d'assurer un consentement éclairé. Chaque sujet fut informé de son droit de retrait de l'étude en tout temps.

Dr. Marc-André Bédard, consultant au moment de la réalisation de l'étude, s'est vu octroyé les droits de publication en fonction de son expertise du sujet, clairement énoncé dans son contrat avec Pfizer. Une entente écrite a également été complétée entre Pfizer et Victoire Bélanger-Richard afin d'assurer la confidentialité et la légitimité de l'analyse et la rédaction d'un article scientifique, sous la supervision du Dr. Marc-André Bédard, s'appuyant sur les données de l'étude.

CHAPITRE III

ARTICLE

Brief Report Submitted to "Alzheimer Disease and Associated Disorders"

CAREGIVER'S IMPRESSION OF DISEASE CHANGE IN ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS TREATED WITH DONEPEZIL

Victoire Bélanger-Richard ¹, Marc-André Bédard ^{1,2}, Serge Gauthier ²,

Isabelle Lussier ³, David A. Gold ³

1 - UQAM, Cognitive Pharmacology Research Unit, Department of psychology, Montréal, Canada

2 - McGill Center for Studies in Aging, Douglas Mental Health University Institute, Verdun, Canada

3 - Pfizer Canada Inc, Kirkland, Canada

Keywords : Caregiver; Alzheimer's disease; Symptoms; Donepezil; Ecological perspective; Treatment

*Corresponding author :
Marc-André Bédard, PhD
Department of Psychology,
Cognitive Pharmacology Research Unit
Université du Québec à Montréal (UQAM)
P.O. Box 8888, Station Downtown
Montreal, Qc., H3C 3P8, CANADA
E-mail: BEDARD.MARC-ANDRE@UQAM.CA*

3.1) Summary

3.1.1) Background:

Using the caregiver's perspective to assess AD symptoms has been done to various successes until now. These studies frequently used predefined questions or surveys, so that a bias maybe introduced to the caregiver answers. In the current study, a simple open question was used to grasp the most important symptom the caregiver wanted improved with treatment.

3.1.2) Method:

In a multi-centred, open-label, prospective trial, 458 AD patients and their caregivers were assessed before, during, and after a 14 month treatment with donepezil. Standardized measures of cognition (MMSE), functions (FAQ & ADL & PSMS), and burden (Zarit) were used, in addition to a subjective Caregiver Impression of Disease Changes (CIDC). All symptoms reported in the CIDC were classified into clinical categories including memory, language, behavior, executive functioning, activities of daily living and caregiver's burden. Non-parametric analyses were used to define patterns of symptom changes from baseline to month 7, and from then to month 14.

3.1.3) Results:

At baseline, most CIDC-identified caregiver statements pertained to memory, behavior, and executive functioning. Most reported symptoms were improved at month-7 and -14 (80% and 67% respectively). Statements with greatest improvement were those regarding caregiver burden at month-7 and patient's behavior at month-14. MMSE significantly improved from baseline at months 1, 4, and 7, and then declined by less than one point at month-14 (all $p < 0.05$). Zarit

score revealed mild caregiver burden at baseline which remained stable over the first 7 months, and then increased at month 14 (all $p < 0.01$).

3.1.4) Conclusion:

Caregiver-based reports with the CIDC suggest greater changes than the standardized scales. It also allows to assess caregiver input in the evaluation of treatment response in AD. Using the CIDC would be useful in both the day-to-day practice and clinical trials for the purposes of detecting subjective impression of treatment effects.

3.2) Introduction

The use of standardized scales is frequent in clinical trials assessing the treatment effect in Alzheimer's disease (AD). Although statistically significant results are generally observed with these scales, the magnitude of change remains quantitatively low and questionable from a clinical point of view. On the other hand, clinicians and patient proxies frequently report that these scales fail to detect treatment related improvements observed in the day-to-day life. As a result, several studies tried to grasp in a more ecological manner the effect of treatment by using the caregiver perspective (Rockwood, 2006).

Goal Attainment Scaling (GAS) (Kiresuk and Sherman, 1968) has been developed for the purpose of collecting and quantifying the caregiver perspective. It allows targeting the most significant symptoms for the caregiver, and sets individualized treatment goals and expectations. However, this method has generated contradictory results (Rockwood et al., 2002; 2006). The complexity of data analyses makes it difficult to use without specific training, and to integrate it into the clinical practice. Other tools such as the Top Symptoms (TOPS) checklist (Rockwood et al., 2004; 2007) have also been developed for the purpose of pinpointing AD symptoms, not easily detected by the standardized scales. However, this tool -- like many others- is based on pre-established questionnaires or closed questions in order to capture the caregiver point of view. Such approach has the inconvenience of excluding all deficits or disturbances not previously defined from data collection

In this study, we used an unstructured question as a method of collecting AD symptoms according to the caregiver perspective and preoccupations. This method has been called the Caregiver Impression of Disease Changes (CIDC). It allowed the caregivers an unlimited freedom in the number and nature of their observations and comments. This information has thereafter been organised by neuropsychologists, according to well defined AD symptoms. This is, to our knowledge, a completely new procedure and could be the start of a new way of comprehending clinical implications in AD's treatment.

3.3) Method

This 14-month, multi-centered, open label clinical trial was conducted on 458 mild to moderate AD subjects and their caregivers, between 1997 and 2000, in Canada. This sample was originally divided into two subgroups, one receiving a donepezil treatment combined with an information program (TRIAD) about the disease and its treatment, the other receiving only the donepezil treatment. This TRIAD information program was available to both patients and caregivers. However, since no significant effects of the information program were found, the two subgroups were pooled in the present study to explore the question of caregiver's appreciation of changes during the 14-month treatment. This study was intended to explore the possibility of an improvement that was noticed by physician and family but couldn't be grasped by cognitive or conventional measurement of functioning.

3.4) Subjects

The patients were diagnosed with mild to moderate AD, consistent with the Diagnosis and Statistical Manual-fourth edition and the National Institute of neurological and Communicative Disorders and stroke/the Alzheimer's Disease and related Disorders Association (NINCDS/ADRDA). They received 5 mg/day of Donepezil Hydrochloride during the first month, and between 5 and 10 mg for the remaining of the study, according to the physician clinical judgement. Patients were scheduled for five follow-up visits at month 1 (Day 30 \pm 12), month 4 (Day 122 \pm 16), month 7 (Day 214 \pm 20), month 11 (Day 336 \pm 24) and month 14 (Day 427 \pm 28).

Of the 458 subjects who were enrolled into the study and received the drug, 341 subjects (75%) completed the 14 months duration of the study. The most frequent adverse events were: diarrhoea, 67 subjects, depression, 45 subjects, weight loss, 42 subjects, dizziness, 40 subjects, nausea, 37 subjects, agitation, 36 subjects, accidental injury, 35 subjects, insomnia, 32 subjects, asthenia, 29 subjects, back pain, 25 subjects, headache, 24 subjects, arthritis, 24 subjects,

confusion, 24 subjects, and respiratory tract infection, 24 subjects. The reasons for discontinuation were: adverse events, 48 subjects; insufficient clinical response, 2 subjects; other, 22 subjects; subjects defaulted, 28 subjects; and death, 17 subjects.

(Insert table 1: Subject's demographical characteristics.)

As shown in table 1, the sample includes 57.4% of women (42.6% of men), with mean age at 77.18 years, mean education at 10.41 years, and a mean duration of AD diagnosis of 113 days. MMSE scores had to be between 17 and 26 (Mean 22.0 ± 0.13) corresponding to a range of mild to moderate AD. Subjects were excluded if they were living in a nursing home or other supervised residences, had a known hypersensitivity to cholinesterase inhibitors, had a current history of alcohol and/or substance abuse, or had previously received Donepezil.

Caregivers were required to be reliable informants with a minimum contact time with the subject of four hours, three times a week (minimum 12 hours per week). The vast majority (96%) of caregivers were family members, with spouses accounting for 60%, and sons or daughters another 33%.

3.5) Outcome measures

This study introduced a new questionnaire, the Caregiver Impression of Disease Change Scale (CIDC), which was used to gather information about the efficacy of medication on the daily functioning of the patients. In this measure, the patient's physician met with the caregiver at time zero (T0) as outlined in the questionnaire and asked an open question about the problems that he or she perceived with the patient ("Identify the most difficult problems you face as caregiver of

your spouse/relative/friend with AD"). There were no limits to the number of problems and most caregivers reported several. Afterward, at T4 and T7, the physician asked if the problems identified at baseline had improved, worsened or remained the same. If another problem was identified after, it was also included in the study as worsened. The problems mentioned were then sorted by an experienced neuropsychologist into the following categories: memory, behaviour, executive functioning, language, caregiver's burden, activity of daily living, gnosis and somatic symptoms. Contrary to standard measures of the caregiver's view of the AD patient, the CIDC provides an endless variety of answers since it doesn't limit the number or the type of problems reported. Hence, even if the problem at hand isn't usually reported in AD, it could be included in the results, and assimilated to a more classical AD symptom. The CIDC was therefore more flexible than standard measurements. However, when the caregiver reported several examples of the same symptom, these would be included under only one symptom. A definition and examples from each domain is provided in Table 2.

(Insert table 2: Categories of caregiver's statements.)

The Zarit Caregiver Burden scale (Zarit) was administered at each visit (Zarit, 1980). This 22-item scale focuses on the health status, financial strain, social activity and disturbed feelings experienced by the caregiver. It assesses both the positive and the negative impact that caring for an AD patient has on the caregiver. Total score may range from 0 to 22, with greater values indicating greater burden.

Other measures were administered to the patients, and included the MMSE (Folstein et al, 1975) for general cognition, the Functional Activities Questionnaire (FAQ), a measure of instrumental activities of daily living (ADLs), and a measure of basic ADLs - the Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) (Lawton & Brody, 1969). The MMSE is widely used both in clinical practice and researches on AD. The score ranges between 0 and 30, and has shown a modest although statistically significant improvement with treatment. The FAQ includes 10 items which address

handling finances, preparing meals, travelling, remembering appointments, paying attention, and understanding and discussing television, a book or a magazine. The total score ranges from 0 (independent) to 30 (dependent). Finally, the ADL measures six basic functions (eating, dressing, continence, etc.) and is scored from A (independent in every item) to G (dependent in all functions). All these standardized measures will be used to verify their changes with treatment, in comparison with the CIDC.

3.6) Data Analysis

Efficacy data is based on the intent-to-treat (ITT) population, which included all subjects who received at least one dose of the study drug, and provided at least one post baseline efficacy evaluation for the relevant endpoints (scales and CIDC).

An analysis of covariance (ANCOVA) was performed on the Zarit scores, as well as the FAQ and the MMSE total scores, with baseline as the covariate and the visits as the within-subjects factor. Tests were two-sided, and a p-value lower than 0.05 was required to be considered as statistically significant.

In the CIDC, scores were dichotomized. Responses related to both improvement (Better) or stabilisation (stable) of symptoms were considered as a benefit of treatment, and were contrasted with responses of worsening (worsen). Chi square was used to assess significance of changes at visits 4 and 7. Finally, using a McNemar Chi-square test, we evaluated the significance of the overall changes. A p-value lower than 0.05 was required to be considered as statistically significant.

3.7) Results

3.7.1) CIDC's results

As seen in figures 1 and 2, most of the symptoms reported by the caregivers improved at month 7 and month 14. Symptoms associated with memory disabilities and behavior were the most frequent (288 patients and 163 patients), and improved in respectively 78% and 83% of the cases ($p < 0.05$) at month 7, and in 76% and 76% at month 14 ($p < 0.05$). Language disabilities were reported in 56 cases and improved in 86% ($p < 0.05$) at month 7, but this change was no longer detected at month 14. All categories of symptoms have not been analysed; apraxia, gnosias and somatic symptoms were scarcely reported by the patients and the number of subjects was much too low to be analyzed (apraxia: 14, gnosias: 10 and somatic: 6).

(Insert Figure 1: Caregivers's perception of change in percentage after 7 months of treatment)

(Insert Figure 2: Caregivers's perception of changes in percentage after 14 months of treatment)

As shown in figures 3 to 6, there was a constant and significant ($p\text{-value} < 0.05$) pattern of improvement (or stability) in four categories of symptoms: executive functioning, memory, language and caregiver's burden. Overall, few caregivers reported no improvement at all (11% for executive functioning, 14% for memory, 13% for language and 9% for caregiver's burden). Two types of symptoms did not show a significant pattern of improvement: language and activities of daily living. Nevertheless, a majority of caregivers reported an actual improvement at both month 7 and month 14 in those categories (66% and 57%).

(Insert figure 3: Patterns of changes in memory ($p < 0.05$))

(Insert figure 4: Patterns of changes in executive functioning ($p < 0.05$))

(Insert figure 5: Patterns of changes in behavior ($p < 0.05$))

(Insert figure 6: Patterns of changes in caregivers's burden ($p < 0.05$))

3.7.2) Other results

The Zarit mean score 26.8 (SE = 0.71) at baseline was indicative of a mild burden, and this remains stable at month 7. By month 11 however, Zarit scores showed a moderate increase of 1.9 (SE = 0.65) points and by month 14, the increase had grown to 3.5 points over baseline (all $p < 0.01$).

Cognition, as measured by the MMSE, improved progressively from baseline to month-1, month-4, and month-7 (month-7 mean change = 0.4 (SE = 0.17); all $p \leq 0.05$). Results returned to baseline levels at month-11, and showed a deterioration at month 14 (month-14 mean change = -0.8 (SE = 0.23); $p < 0.05$). MMSE results are presented in Figure 7, drawn against historical values of AD patients.

(Insert figure 7: Comparison of the MMSE results to historical AD patients.)

Instrumental activities of daily living as measured by the FAQ showed a statistically significant decline from baseline to month-4 (increase of 0.8 points), to month-7 (increase of 1.8 points), to month-11 (increase of 2.5 points), and to month-14 (increase of 3.6 points; all $p < 0.01$). Basic ADLs were unchanged from baseline to month-1 and month-4, but a significant change occurred at month-7, and month-14 (all $p < 0.01$).

3.8) Discussion

This study examined treatment response to donepezil in a large sample of patients suffering from mild to moderate AD. A novel Caregiver's Impression of Disease Change (CIDC) scale was employed in order to assess the day-to-day clinical meaningfulness of donepezil therapy from the caregiver's perspective.

Using the CIDC tool, we found that caregivers reported a significant improvement in most of the categories of symptoms. They generally felt that their loved ones were getting better, or at least not getting worse. This could be seen as a way to assess symptom changes not usually detected by the standardized measurements used in the traditional clinical trials. In addition, the present study allowed the recording for the evolution of different symptoms by using the CIDC at month 7 and later at month 14. Indeed it was possible to discriminate several patterns of reaction to the treatment. Most patients reacted promptly, within 7 months, and maintained this benefit until month 14. In a lesser proportion, some patients saw their symptoms improve within 7 months, but worsen by the end of the study, at month 14. Another smaller group of patients had no improvement at all throughout the study. Finally, very few patients of the sample had poor response to the treatment at month 7, but showed significant improvement at month 14. Future studies could probably use these findings as a starting point and try to define profiles in the patient's reactivity to the treatment. Predicting such profiles could certainly have a clinical interest.

The current study remains exploratory. Its results should be seen as indicative that standardized measures are not necessarily sufficient to detect clinical changes associated with AD treatment. For example, even when a decline is observed in the MMSE score after 11 months, caregivers are still reporting stability or improvement in most symptoms, and more specifically in the different cognitive domains. This is well reflected by patients who could present several cognitive deficits on many cognitive scales, but manage multiple functions surprisingly well in their daily life. On the other hand, some patients could also present with few cognitive deficits

but severe disorganisations in their daily life. In other words, it remains difficult to predict the impact on a patient's life from a decline on standardized scales. The CIDC could be seen as a new way to bridge such gap.

The results regarding standardized scales like the Zarit or PSMS-IADLs are nevertheless surprising when compared with the CIDC results. It seems difficult to explain what the CIDC measure exactly when caregivers report improvements in the CIDC but Zarit scores are declining. We tend to think that there are changes that can't be grasp with standardized tools but it could easily be placebo effect or social desirability. When trying to figure out what it was, we realized that behavioral and relational symptoms weren't accounted for in the standardized instruments used in this study. Those symptoms have been playing an important part of the distress and focus of the caregivers (Cheng et al, 2013; Campbell et al, 2008; Fernandez et al, 2010; Schultz et al, 2013). The CIDC gave the chance to report the more behavioral problems like agitation, aggression, irritability, sleep and night-time behavior, etc. These symptoms could have weight a lot more in the caregivers' perception of change than other symptoms.

In this regard, it seems interesting to think that what caregivers' expect of a treatment or see as an improvement is not what is usually measured with standardized instruments. There for using an open-question and unlimited answers instrument would be useful to understand what is the caregiver's reality and perspective. It would permit to focus not only on what scientists think is important but also on what patients and caregivers see as important.

3.9) References

- Brody, E.M. & Lawton, M.P. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. Vol. 9; 179-186.

- Charach, A., Yeung, E., Volpe, T. & Dosreis, S. (2014) Exploring stimulant treatment in ADHD: narratives of young adolescents and their parents. *BMC Psychiatry*. Apr. 12:14(1); 110
- Crean, S., Ward, A., Mercaldi, C.J., Collins, J.M., Cook, M.N., Baker, N.L. & Arrighi, H.M. (2011). Apolipoprotein Eε4 Prevalence in Alzheimer's Disease Patient Varies Across Global Populations: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Vol. 31; 20-30.
- Edwards, M.M. (1990). The Reliability and Validity of Self-Report Activities of Daily Living Scales. *CJOT*. Vol. 57(5).
- Deter, H.-C. (2012). Psychosocial interventions for patients with chronic disease. *BioPsychoSocial Medicine*, Vol. 6(1); 2.
- Figiel, G.S., Sadowsky, C.H., Strigas, J., Koumaras, B., Meng, X. & Gunay, I. (2008). Safety and Efficacy of Rivastigmine in Patients with Alzheimer's Disease Not Responding Adequately to Donepezil: An open-Label Study. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*. Vol. 10; 291.
- Folstein, M.S., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*. Vol 12; 189-198.
- Foreman, M.D. (1987) reliability and validity of mental status questionnaires in elderly hospitalized patients. *Nursing Research*, (36); 216-220
- Gold, M., Alderton, C., Zvartau-Hind, M., Egginton, S., Saunders, A.M., Irizarry, M., Craft, S., Landreth, G., Linnamägi, U. & Sawchak, S. (2010). Rosiglitazone Monotherapy in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlles Phase III Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Vol. 30;131-146.
- Grand, J.H.G., Caspar, S. & MacDonald, S.W.S. (2011). Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. Vol. 4; 125-147.
- Grunfeld, E., Coyle, D., Whelan, T., Clinch, J., Reyno, L., Earle, C. C., Glossop, R. (2004). Family caregiver burden: results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers, *CMAJ*, Vol. 170(12); 1795–1801.

- Hansen, R.A., Gartlehner, G., Webb, A.P., Morgan, L.C., Moore, C.G. & Jonas, D.E. (2008). Efficacy of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Intervention in Aging*. Vol.3(2); 211-225.
- Higginson, I. J., & Gao, W. (2008). Caregiver assessment of patients with advanced cancer: concordance with patients, effect of burden and positivity. *Health and Quality of Life Outcomes*, Vol. 6 (42).
- Jefferson, A.L., Byerly, L., Vanderhill, S., Lambe, S., Wong, S., Ozonoff, A. & Karlawish, J.H. (2008). Characterization of Activities of Daily Living in Individuals With Mild Cognitive Impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. Vol. 16(5); 375-383.
- Juneja, M., Sairam, S. & Jain, R. (2014). Attention Deficit Hyperactivity Disorder in adolescent school children. *Journal of Indian Pediatrics*. Vol. Feb. 51(2); 151-2.
- Kurz, A., Shulz, M., Reed, P., Wortmann, M., Rodrigo, J., Von Lützu Hohlbein, H. & Grossberg, G. (2008). Personal perspectives of persons with Alzheimer's disease and their carers: A global survey. *Alzheimer's & Dementia*. Vol. 4; 345-352.
- Lycett, K., Sciberras, E., Mensah, F.K., Gulenc, A., Hiscock, H. Behavioural sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open*. Vol. Feb. 12: 4(2).
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S. & Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer & Dementia. Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. Vol. Apr. 16.
- Narasimhalu, K., Ang, S., De Silva, D. a, Wong, M.-C., Chang, H.-M., Chia, K.-S., Chen, C. (2009). Severity of CIND and MCI predict incidence of dementia in an ischemic stroke cohort. *Neurology*, Vol. 73(22); 1866-72.
- Persson, C., Wallin, A.K., Levander, S. & Minthon, L. (2009). Changes in cognitive domains during three years in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil. *BioMed Central Neurology*. Vol. 9(7); 1-12.

- Pfeffer, R.I. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*. Vol. 37(3); 323-329.
- Ramtvedt, B.E., Aabech, H.S. & Sundet, K. (2014). Minimizing Adverse Events while Maintaining Clinical Improvements in Pediatric Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Crossover Trial with Dextroamphetamine and Metylphenidate. *Journal of Children and Adolescents Pharmacology*. Vol. Apr. 23(3); 130-9.
- Raskind, M., Kumar, V., Malaty, L., Messina, J., Hartman, R. & Anand, R. (2000). Rivastigmine for Alzheimer's Disease: Improvement Versus Reduced Worsening. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*. Vol. 2; 134-138.
- Rockwood, K., Black, S.E., Robillard, A., Lussier, I. (2004). Potential treatment effects of donepezil not detected in Alzheimer's disease clinical trials: a physician survey. *Int.J Geriatr Psychiatry*; 954.
- Rockwood, K. & Gauthier, S. (2006). *Trial Designs and Outcomes in Demantia Therapeutic Research*. Éd. Taylor & Francis, Abingdon, U.K.
- Rockwood, K., Graham, J.E. & Fay, J.S. (2002). Goal setting and attainment in Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*. Vol.73; 500-5007.
- Rockwood, K., Fay, S., Gorman, D.C. & Graham, J.E. (2007). The clinical meaningfulness of ADAS-Cog changes in Alzheimer's disease patients treated with donepezil in an open-label trial. *BioMed Central Neurology*. Vol. 7(26); 1-8.
- Siegert, R.J., Jackson, D.M., Tennant, A. & Turner-Stokes, L. (2010). Factor Analysis and Rash Analysis of The Zarit Burden Interview for Acquired Brain Injury Carer Research. *Journal of Rehabilitation Medicine*. Vol. 42; 302-309
- Tombaugh, T.N., McDowell, I., Krisjansson, B. & Hubley, A.M. (1996) Mini-Mental State Examination and the Modified MMSE: A psychometric comparison and normative data. *Psychological Assessment*. Vol. (8); 48-59.
- Wancata, J., Windhaber, J., Krautgartner, M., & Alexandrowicz, R. (2003). The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *Int.J Psychiatry Med*; 257-71.
- Zarit, S. H., Orr, N. K., & Zarit, J. M. (1985). *Families under stress: Caring for the patient with Alzheimer's disease and related disorders*. New York: University Press.

- Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. (1980) Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980;649-55.

3.10. Tables and figures

	<i>Total (N = 458)</i>
<i>Gender (% female)</i>	<i>57.4 %</i>
<i>Age (Mean years (SE))</i>	<i>77.18 (\pm 0.313)</i>
<i>Education (Mean Years (SE))</i>	<i>10.41 (\pm 0.162)</i>
<i>Days since AD diagnosis (Mean Years (SE))</i>	<i>113 (\pm 6.5)</i>

Table 1: Subjects' demographic characteristics.

Category	Definition	Example
Memory	remarks about patient's memory, orientation	"can't remember appointments, repeats herself all the time, gets lost easily"
Behaviour	remarks about patient's behaviour and mood, changes in social interaction	"often becomes angry, irritable, no longer goes out, denies memory loss"
Executive functioning	remarks about ability of patient to handle complex tasks, complex thinking	"needs son's supervision in paying bills, isn't able to follow sequence of events"
Caregiver burden	statements/complaints about the caregivers themselves	"frustrated with patients' forgetfulness, anxiety over responsibility for personal care, fears the patient will deteriorate"
Activities of daily living	remarks regarding ability of patient to care for self	"no longer able to take bath, consumption of spoiled foods if not supervised"
Language	remarks about declining linguistic abilities	"speaks using very short sentences"

<i>Apraxia</i>	<i>remarks about inability to execute skilled motor acts</i>	<i>"cannot knit any longer, hard time manipulating small objects"</i>
<i>Gnosias</i>	<i>remarks about agnosia and prosopagnosia</i>	<i>"does not recognize family members"</i>
<i>Somatic</i>	<i>somatic problems, lack of appetite, incontinence</i>	<i>"he's not steady on his feet"</i>

Table 2: Categories of caregivers' statements.

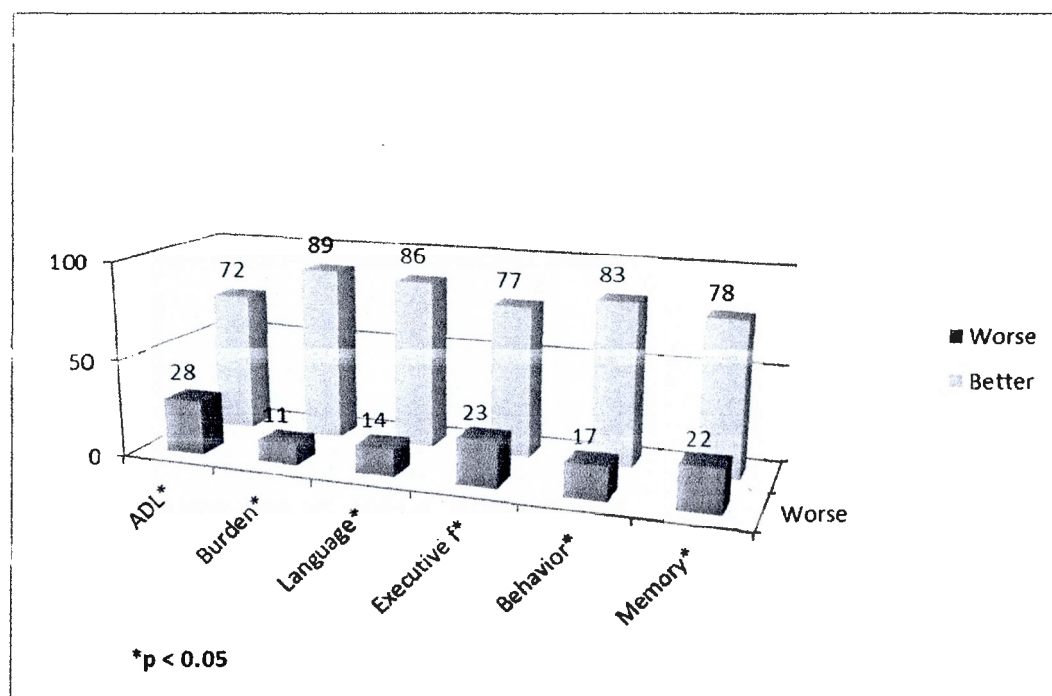


Figure 1 : Caregivers' perception of change in percentage after 7 months of treatment

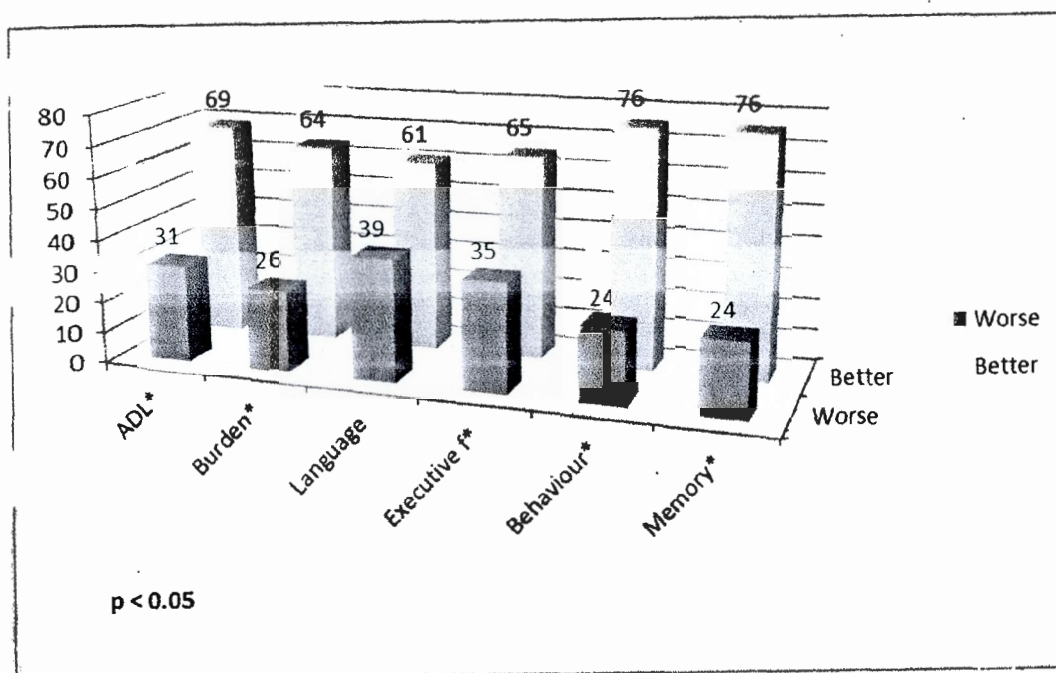


Figure 2 : Caregivers' perception of changes in percentage after 14 months of treatment

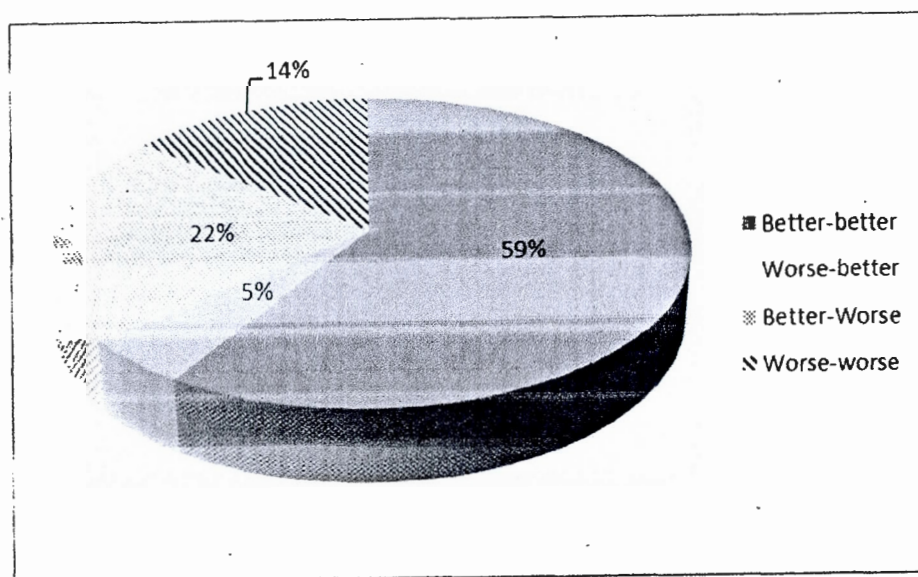


Figure 3 : Patterns of changes in memory ($p < 0.05$)

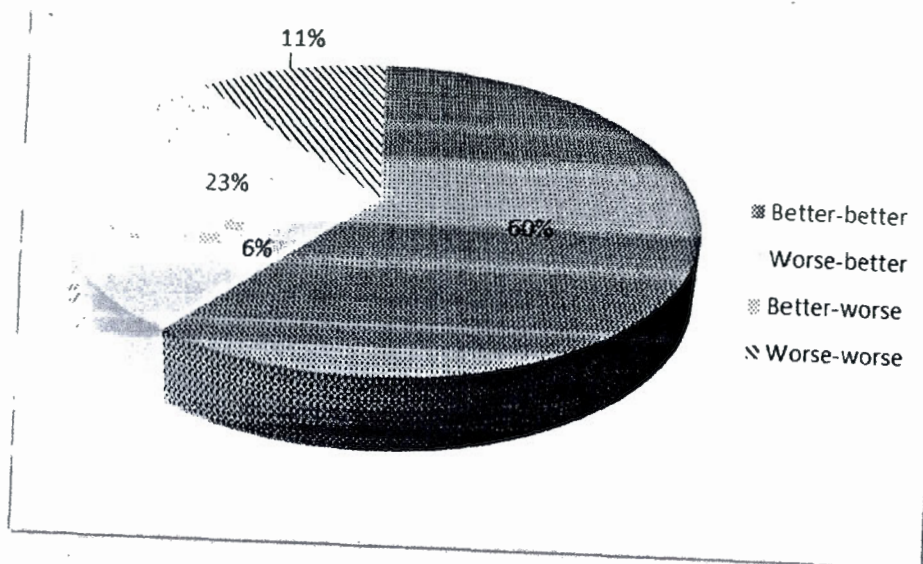


Figure 4 : Patterns of changes in executive functioning ($p < 0.05$)

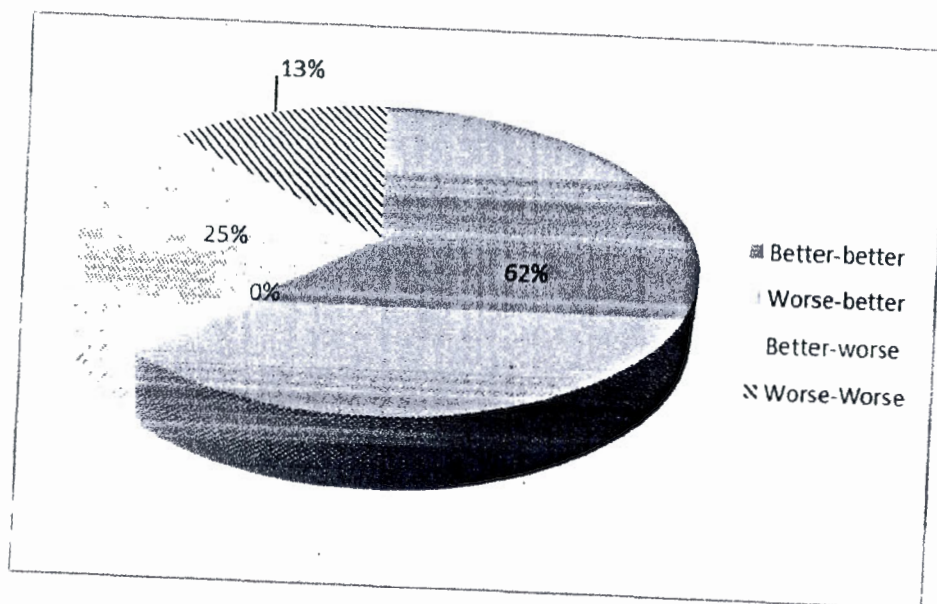


Figure 5 : Patterns of changes in behavior ($p < 0.05$)

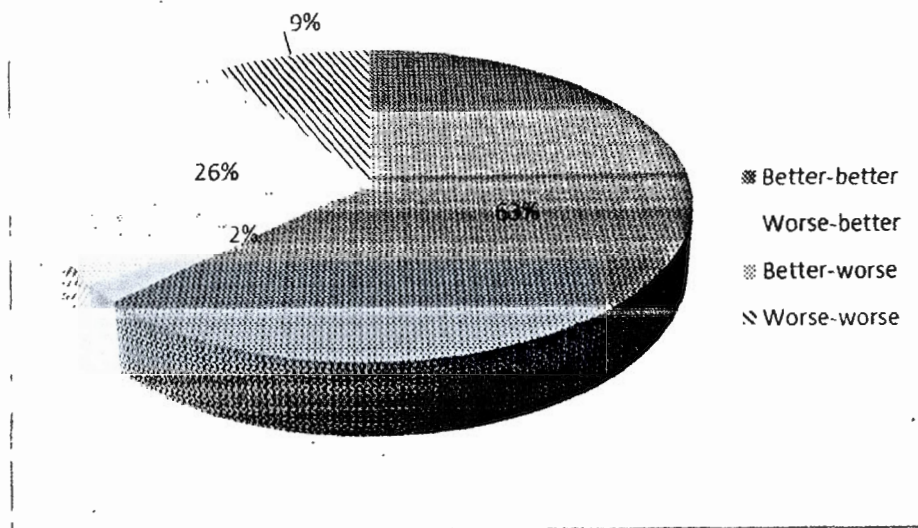


Figure 6 : Patterns of changes in caregivers's burden ($p < 0.05$)

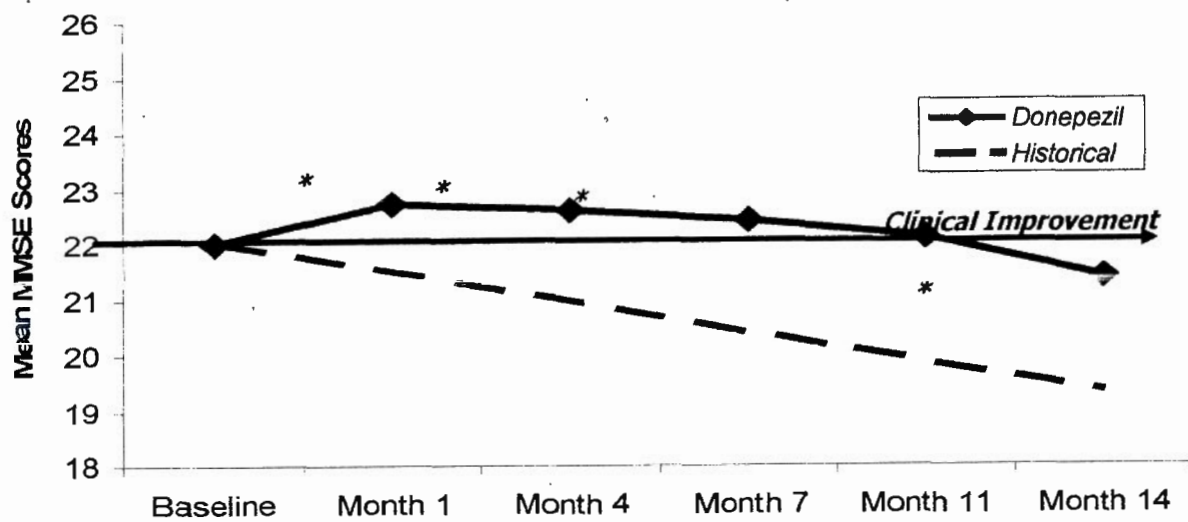


Figure 7: Comparison of the MMSE results to historical controls.

CHAPITRE IV

CONCLUSION

Cette étude prospective avait comme objectifs de documenter la prévalence et la sévérité des symptômes de la MA à partir des descriptions des aidants naturels, de vérifier si l'évaluation des proches quant aux améliorations/détériorations des symptômes étaient congruents avec les évaluations aux tests standardisés et de préciser quels symptômes bénéficiaient le plus du traitement au donépézil (Aricept®) selon les proches.

Cette étude était essentiellement de nature exploratoire puisque l'outil principal de mesure, le CIDC, n'a jamais été validé auparavant. Néanmoins, son utilisation constitue une nouvelle façon d'envisager l'évaluation de l'efficacité thérapeutique grâce à la contribution des aidants naturels.

Les résultats ont montré plusieurs bénéfices du traitement, souvent décrits par les aidants ou les médecins traitants, sans que ceux-ci ne soient décelables à partir des mesures standardisés. Ainsi, les aidants naturels ont identifié des symptômes problématiques tout à fait comparables avec ceux recensés dans la littérature, mais qui évoluaient différemment des mesures standardisées. Par exemple, au MMSE, alors qu'après 11 mois on observe une diminution de la performance, les aidants naturels rapportent majoritairement un maintien/amélioration significatif sur le plan mnésique, des fonctions exécutives et du langage. De même, les aidants rapportent que l'impact de la maladie de leurs proches sur leur qualité de vie est diminué puis se maintient après 14 mois de traitement, alors que les scores au Zarit montrent d'abord une stabilisation, suivi d'une légère hausse. Deux catégories de symptômes soient les comportements et les activités de la vie quotidienne n'ont pas semblé s'améliorer ou se stabiliser selon les aidants naturels ce qui est congruent avec les résultats obtenus au FAQ (+PSMS). Nous posons l'hypothèse que les différences observées entre les résultats issus de l'évaluation subjective des aidants naturels et ceux objectivés par les tests standardisés pourraient être attribuables à la difficulté de mesurer la subtilité de la vie quotidienne. En effet, il est possible que les tests standardisés ne soient pas capables de brosser un tableau exact de la réalité des patients dans leur quotidien. Néanmoins,

ces différences pourraient également être attribuables à d'autres facteurs comme la volonté de l'aidant de conserver une image positive de son proche malgré la maladie ou encore à l'effet placebo.

Il restait difficile d'expliquer les différences observées entre les résultats du CIDC et ceux des études standardisés, en particulier le Zarit et le PSMS-IADIs. En effet, comment les aidants pouvaient-ils rapporter une amélioration subjective de symptômes au CIDC et, en même temps, une augmentation de leur charge au Zarit ? En nous penchant sur les items composant les échelles standardisées, nous avons observé que les comportements et les liens émotifs étaient pour ainsi dire absents. En effet, il n'était pas fait mention des comportements comme l'agitation, l'agressivité ou l'apathie. On ne faisait d'ailleurs aucune mention de la dysphorie ou de la paranoïa qui sont également présentes chez certains patients. Ce type de symptômes était, par contre, abondamment rapportés par les aidants naturels (deuxième catégorie la plus fréquente après la mémoire). Il ne serait donc pas impossible de penser que les aidants naturels y aient porté une attention particulière et que des améliorations de ces symptômes aient pesé lourd dans l'évaluation du fonctionnement de leurs proches.

En résumé, il existe des différences entre l'évaluation que fait un aidant naturel du fonctionnement du patient atteint de MA et l'évaluation objective à l'aide de tests standardisés du même patient. Compte tenu de la nature exploratoire de cette étude, il serait téméraire d'en tirer des conclusions définitives. Néanmoins, il serait intéressant de tester l'hypothèse de la présence d'une réalité qui, jusqu'à présent, nous échappait puisque la perception de changement lors d'un traitement pharmacologique chez les aidants naturels n'a rarement voire jamais été documentée ou utilisée. L'utilisation des aidants naturels aurait l'avantage d'adopter un point de vue plus écologique sur l'efficacité des médicaments.

ANNEXE A

LISTE DES INSTRUMENTS DE MESURE

Caregiver Impression of Disease Change (CIDC)

Functionnal Activities Questionnaire (FAQ)

Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADLs)

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Physical Self-Maintenance Scale (PSMS)

Zarit Caregiver Burden Scale (Zarit)

BIBLIOGRAPHIE

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, Vol. 7(3); 270-9.
- American Psychiatric Association. (2004). *Mini DSM-IV-TR: Critères diagnostiques*. Traduction française par Guelfi, J.D. et al, Masson, Paris.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5™)*. 5ième Éd.
- Ballard, C., Lana, M. M., Theodoulou, M., Douglas, S., McShane, R., Jacoby, R., & Juszczak, E. (2008). A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Medicine*, Vol. 5 (4).
- Bédard, M., Molloy, D.W., Squire, L., Dubois, S., Lever, J.A. & O'Donnell, M. (2001). The Zarit Burden Interview: A New Short Version and Screening Version. *The Gerontologist*. Vol. 41(5); 652-657.
- Black W, & Almeida, O.P. (2004). A systematic review of the association between the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia and burden of care. *International Psychogeriatrics*; 295-316.
- Blom, M. M., Bosmans, J. E., Cuijpers, P., Zarit, S. H., & Pot, A. M. (2013). Effectiveness and cost-effectiveness of an internet intervention for family caregivers of people with dementia: design of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, Vol.13 (17).
- Brody, E.M., & Lawton, M.P. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. Vol. 9; 179-186.
- Burns, A.S., Lawlor, B.A., et al. (2004). *Assessment Scales in Old Age Psychiatry. Informational Health Care*: London, New York.

- Bunn, F., Goodman, C., Sworn, K., Rait, G., Brayne, C., Robinson, L. & Iliffe, S. (2012). Psychosocial factors that shape patient and carer experiences of dementia diagnosis and treatment: a systematic review of qualitative studies. *PLoS Medicine*, Vol. 9 (10).
- Burns, A. S., Holmes, Jacoby, R. & Johnson, T. (2007). Donepezil for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. Vol. 374 (14).
- Callahan, C. M., Boustani, M. a, Schmid, A. a, Austrom, M. G., Miller, D. K., Gao, S., & Hendrie, H. C. (2012). Alzheimer's disease multiple intervention trial (ADMIT): study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials*, Vol. 13 (1); 92.
- Campbell, N., Ayub, A., Boustani, M.A., Fox, C., Farlow, M., Maidment, I., & Howard, R. (2008). Impact of cholinesterase inhibitors on behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*. Vol. 3 (4);. 719-728.
- Campbell, N. L., Dexter, P., Perkins, A. J., Gao, S., Li, L., Skaar, T. C., & Boustani, M. A. (2013). Medication adherence and tolerability of Alzheimer's disease medications: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, Vol.14; 125.
- Charach, A., Yeung, E., Volpe, T., & Dosreis, S. (2014) Exploring stimulant treatment in ADHD: narratives of young adolescents and their parents. *BMC Psychiatry*. Vol. Apr.:14(1); 110.
- Cheng, D., Liang, B., Hao, Y., & Zhou, W. (2014). Estrogen receptor α gene polymorphism and risk of Alzheimer's disease : evidence from a meta-analysis, *Clinical Intervention and Aging*; 1031–1038.
- Choi, J., Chandrasekaran, K., Demarest, T. G., Kristian, T., Xu, S., Vijaykumar, K., & Russell, J. W. (2014). Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, Vol. 1 (8); 589–604.
- Clegg, A., Bryant, J., Nicholson, T., McIntyre, L., De Broe, S., Gerard, K., & Waugh, N. (2001). Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment*. Vol. 5(1).

- Coen, R.F., Swanwick, G.R., O'Boyle, C.A., & Coakley, D. (1997) Behaviour disturbance and other predictors of carer burden in Alzheimer's disease. *Int.J Geriatr Psychiatry*; 331-6.
- Crean, S., Ward, A., Mercaldi, C.J., Collins, J.M., Cook, M.N., Baker, N.L., & Arrighi, H.M. (2011). Apolipoprotein E ϵ 4 Prevalence in Alzheimer's Disease Patients Varies across Global Populations: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Vol. 31; 20-30.
- Deter, H.-C. (2012). Psychosocial interventions for patients with chronic disease. *BioPsychoSocial Medicine*, Vol. 6(1); 2.
- Edwards, M.M. (1990). The Reliability and Validity of Self-Report Activities of Daily Living Scales. *CJOT*. Vol. 57(5).
- Fernandez, M., Gobartt, A.L., Balana, M. & the Coopera Study Group. (2010). Behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease and their association with cognitive impairment. *BioMed Central*. Vol. 10(87); 1-9.
- Fillit, H.M., Guterman, E.M., Brooks, R.L. (2000). Impact of donepezil on caregiving burden for patients with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*; 389-401.
- Figiel, G.S., Sadowsky, C.H., Strigas, J., Koumaras, B., Meng, X., & Gunay, I. (2008). Safety and Efficacy of Rivastigmine in Patients with Alzheimer's Disease Not Responding Adequately to Donepezil: An open-Label Study. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*. Vol. 10; 291
- Folstein, M.S., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*. Vol 12.; 189-198.
- Foreman M.D. (1987) reliability and validity of mental status questionnaires in elderly hospitalized patients. *Nursing Research*, Vol. 36; 216-220.
- Fuermaier, A. B. M., Tucha, L., Koerts, J., Aschenbrenner, S., Westermann, C., Weisbrod, M., & Tucha, O. (2013). Complex prospective memory in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *PloS One*, Vol. 8(3).
- Gauthier, S., Feldman, H., Hecker, J., Vellas, B., Ames, D., Subbiah, P., Whalen, E., & Emir, B., (2003) Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of Donepezil on

Behavioral Symptoms in Patients With Moderate to Severe Alzheimer's Disease. *International Psychogeriatrics*; 389-404.

- Galvin, J.E., Duda, J.E., Kaufer, D.I., Lippa, C.F., Taylor, A., & Zarit, S.H. (2010). Lewy Body Dementia: Caregiver Burden and Unmet Needs. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*. Vol. 24(2); 177-181.
- Gaugler, J.E., Davey, A., Pearlin, L.I., & Zarit, S.H.(2000) Modeling caregiver adaptation over time: the longitudinal impact of behavior problems. *Psychol.Aging*; 437-50.
- Gaugler, J.E., Mittelman, M.S., Hepburn, K., & Newcomer, R. (2010). Clinically significant changes in burden and depression among dementia caregivers following nursing home admission. *BMC Medicine*. Vol. 8(85).
- Gold, M., Alderton, C., Zvartau-Hind, M., Egginton, S., Saunders, A.M., Irizarry, M., Craft, S., Landreth, G., Linnamägi, U., & Sawchak, S. (2010). Rosiglitazone Monotherapy in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Vol. 30;131-146.
- Grand, J.H.G., Caspar, S., & MacDonald, S.W.S. (2011). Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. Vol. 4; 125-147.
- Grant, I & Adams, K.M. (2009). *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders 3rd edition*. L.A. Oxford University Press, New-York, NY.
- Grossman, I., Lutz, M.W., Crenshaw, D.G., Saunders, A.M., Burns, D.K., & Roses, A.D. (2010). Alzheimer's disease: diagnostics, prognostics and the road to prevention. *EPMA Journal*, Vol. 1; 293-303.
- Grunfeld, E., Coyle, D., Whelan, T., Clinch, J., Reyno, L., Earle, C. C., & Glossop, R. (2004). Family caregiver burden: results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers, *CMAJ*, Vol. 170(12); 1795–1801.
- Hales, C. M., Seyfried, N. T., Dammer, E. B., Duong, D., Yi, H., Gearing, M., & Lah, J. J. (2014). U1 small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs) aggregate in Alzheimer's

disease due to autosomal dominant genetic mutations and trisomy 21. *Molecular Neurodegeneration*, Vol. 9(1); 15.

- Hanford, N., & Figueiro, M. (2013). Light therapy and Alzheimer's disease and related dementia: past, present, and future. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, Vol.33(4); 913–22.
- Hansen, R.A., Gartlehner, G., Webb, A.P., Morgan, L.C., Moore, C.G., & Jonas, D.E. (2008). Efficacy of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Intervention in Aging*. Vol. 3(2); 211-225.
- Herrmann, N., Lanctôt, K. L., & Hogan, D. B. (2013). Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimer's Research & Therapy*, Vol.5 (Suppl 1).
- Higginson, I. J., & Gao, W. (2008). Caregiver assessment of patients with advanced cancer: concordance with patients, effect of burden and positivity. *Health and Quality of Life Outcomes*, Vol. 6; 42.
- Holmes, C., Wilkinson, D., Dean, C., Vethanayagam, S., Olivieri, S., Langley, A., Pandita-Gunawardena, N.D., Hogg, F., Clare, C., & Damms, J. (2004). The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology*; 214-9.
- Howard, R.J., Juszcak, E., Ballard, C.G., Bentham, P., Brown, R.G., Bullock, R., Burns, A.S., Holmes, C., Jacoby, R., Johnson, T., Knapp, M., Lindesay, J., O'Brien, J.T., Wilcock, G., Katona, C., Jones, R.W., Decares, J., & Rodger, M. (2007). Donepezil for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 357; 1382-1392.
- Innes, K. E., Selfe, T. K., Brown, C. J., Rose, K. M., & Thompson-Heisterman, A. (2012). The effects of meditation on perceived stress and related indices of psychological status and sympathetic activation in persons with Alzheimer's disease and their caregivers: a pilot study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine :Vol.12* (7).

- Innes, K. E., & Selfe, T. K. (2014). Meditation as a Therapeutic Intervention for Adults at Risk for Alzheimer's Disease - Potential Benefits and Underlying Mechanisms. *Frontiers in Psychiatry*, Vol. 5(April); 40.
- Isik, A.T. (2010). Late onset Alzheimer's disease in older people. *Clinical Interventions in Aging*. Vol. 5; 307-3011.
- Jefferson, A.L., Byerly, L., Vanderhill, S., Lambe, S., Wong, S., Ozonoff, A. & Karlawish, J.H. (2008). Characterization of Activities of Daily Living in Individuals With Mild Cognitive Impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. Vol. 16(5); 375-383.
- Jones, R., Sheehan, B., Phillips, P., Juszczak, E., Adams, J., Baldwin, A., & Howard, R. (2009). DOMINO-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease - a multicentre RCT. *Trials*, Vol. 10(April).
- Juneja, M., Sairam, S. & Jain, R. (2014). Attention Deficit Hyperactivity Disorder in adolescent school children. *Journal of Indian Pediatrics*. Feb. Vol. 51(2); 151-2.
- Koumaras, B., Meng, X., Ph, D., & Gunay, I. (2008). Safety and Efficacy of Rivastigmine in Patients With Alzheimer's Disease Not Responding Adequately to Donepezil: *An Open-Label Study*, Vol.10 (4); 292-299.
- Kurz, A., Shulz, M., Reed, P., Wortmann, M., Rodrigo, J., Von Lützu Hohlbein, H. & Grossberg, G. (2008). Personal perspectives of persons with Alzheimer's disease and their carers: A global survey. *Alzheimer's & Dementia*. Vol. 4; 345-352.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B. & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
- Liew, F., Tau, H.& Ming, P.. (2014). Diagnostic Utility of Montreal Cognitive Assessment in the Fifth Edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Major and Mild Neurocognitive Disorders. *Journal of the American Medical Directors Association*. Vol. 7(12).
- Lycett, K., Sciberras, E., Mensah, F.K., Gulenc, A., & Hiscock, H. (2014). Behavioural sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open*. Feb. 12: Vol. 4(2).
- Mancuso, C., & Gaetani, S. (2014). Preclinical and clinical issues in Alzheimer's disease drug research and development. *Frontiers in Pharmacology*, Vol.5(October); 234.

- Martorana, A., & Koch, G. (2014). Is dopamine involved in Alzheimer's disease?. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Vol. 6(September); 1–6.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer & Dementia*. Vol. April; 1-7.
- Meguro, K., Kasai, M., Akanuma, K., Meguro, M., Ishii, H., & Yamaguchi, S. (2014). Donepezil and life expectancy in Alzheimer's disease: A retrospective analysis in the Tajiri Project. *BMC Neurology*, Vol. 14(1); 83.
- Melis, R.J., Van Eijken, M.I.J., Van Achterberg, T., Teerenstra, S., Vernooij-Dassen, M.J.F., Van de Lisdonk, E.H., & Olde Rikkert, M.G.M. (2009). The effect on caregiver burden of a problem-based home visiting programme for frail older people. *Age and Aging*. Vol. 38; 542-547.
- Molino, I., Colucci, L., Fasanaro, A. M., Traini, E., & Amenta, F. (2013). Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: a review of clinical trials. *TheScientificWorldJournal*, 2013, Vol 8(15).
- Morales, I., Guzmán-Martínez, L., Cerda-Troncoso, C., Farías, G. a, & Maccioni, R. B. (2014). Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Vol. 8(April); 112.
- Morbelli, S., & Nobili, F. (2014). Cognitive reserve and clinical expression of Alzheimer's disease: evidence and implications for brain PET imaging, *Am J Nucl Med Mol Imaging*. Vol. 4(3); 239–247.
- Mossello, E., & Ballini, E. (2012). Management of patients with Alzheimer's disease: pharmacological treatment and quality of life. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, Vol. 3(4); 183–93.
- Narasimhalu, K., Ang, S., De Silva, D. a, Wong, M.-C., Chang, H.-M., Chia, K.-S., & Chen, C. (2009). Severity of CIND and MCI predict incidence of dementia in an ischemic stroke cohort. *Neurology*, Vol. 73(22); 1866–72.

- Nir, T. M., Jahanshad, N., Villalon-Reina, J. E., Toga, A. W., Jack, C. R., Weiner, M. W., & Thompson, P. M. (2013). Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. *NeuroImage. Clinical*, Vol.3; 180–95.
- Nye, J. S., Brashear, H. R., Han, J., Sano, M., Davis, B., & Richards, H. M. (2014). Effects of galantamine in a 2 - year, randomized , placebo-controlled study in Alzheimer ' s disease, *Neuropsychiatric Disease and Treatment.*; 391–401.
- Opara, J. A. (2012). Activities of daily living and quality of life in Alzheimer disease. *Journal of Medicine and Life*, Vol.5(2); 162–7.
- Orsini, F., De Blasio, D., Zangari, R., Zanier, E. R., & De Simoni, M.-G. (2014). Versatility of the complement system in neuroinflammation, neurodegeneration and brain homeostasis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Vol. 8(November); 380.
- Pelletier, I. C., & Landreville, P. (2007). Discomfort and agitation in older adults with dementia. *BMC Geriatrics*, Vol. 7(27).
- Persson, C., Wallin, A.K., Levander, S., & Minthon, L. (2009). Changes in cognitive domains during three years in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil. *BioMed Central Neurology*. Vol. 9(7); 1-12.
- Pezzati, R., Molteni, V., Bani, M., Settanta, C., Di Maggio, M. G., Villa, I., & Ardito, R. B. (2014). Can Doll therapy preserve or promote attachment in people with cognitive, behavioral, and emotional problems? A pilot study in institutionalized patients with dementia. *Frontiers in Psychology*, Vol. 5(April); 342.
- Pezzotti, P., Scalmana, S., Mastromattei, A., & Di Lallo, D. (2008). The accuracy of the MMSE in detecting cognitive impairment when administered by general practitioners: a prospective observational study. *BMC Family Practice*, Vol. 9 (29).
- Pfeffer RI. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*. Vol. 37(3); 323-329.
- Phillips VL, & Diwan S. (2003). The incremental effect of dementia-related problem behaviors on the time to nursing home placement in poor, frail, demented older people. *J Am Geriatr Soc*; 188-93.

- Pöysti, M. M., Laakkonen, M.-L., Strandberg, T., Savikko, N., Tilvis, R. S., Eloniemi-Sulkava, U., & Pitkälä, K. H. (2012). Gender differences in dementia spousal caregiving. *International Journal of Alzheimer's Disease*, Vol. 12(3).
- Ramtvedt, B.E., Aabech, H.S. & Sundet, K. (2014). Minimizing Adverse Events while Maintaining Clinical Improvements in Pediatric Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Crossover Trial with Dextroamphetamine and Metylphenidate. *Journal of Children and Adolescents Pharmacology*. Vol. Apr. 23(3);130-9.
- Raschetti, R., Albanese, E., Vanacore, N., & Maggini, M. (2007). Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Medicine*, Vol. 4(11).
- Raskind, M., Kumar, V., Malaty, L., Messina, J., Hartman, R. & Anand, R. (2000). Rivastigmine for Alzheimer's Disease: Improvement Versus Reduced Worsening. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*. Vol. 2; 134-138.
- Ritchie, C.W., Ames, D., Clayton, T., & Lai, R. (2004) Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*; 358-69.
- Rockwood, K., Black, S.E., Robillard, A., & Lussier, I. (2004). Potential treatment effects of donepezil not detected in Alzheimer's disease clinical trials: a physician survey. *Int.J Geriatr Psychiatry*; 954.
- Rockwood, K. & Gauthier, S. (2006). *Trial Designs and Outcomes in Demantia Therapeutic Research*. Éd. Taylor & Francis, Abingdon, U.K.
- Rockwood, K., Graham, J.E. & Fay, J.S. (2002). Goal setting and attainment in Alzheimer's disease patients treated with donepezil. *Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry*. Vol.73; 500-5007.
- Rockwood, K., Fay, S., Gorman, D.C. & Graham, J.E. (2007). The clinical meaningfulness of ADAS-Cog changes in Alzheimer's disease patients treated with donepezil in an open-label trial. *BioMed Central Neurology*. Vol. 7(26); 1-8.
- Rountree, S.D., Chan, W., Pavlik, V.N., Darby, E.J., Siddiqui, S. & Doody, R.S. (2009). Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. Vol. 1(7).

- Ruscio, A. M., Lane, M., Roy-byrne, P., Stang, P. E., Stein, D. J., Wittchen, U., & Kessler, R. C. (2007). *NIH Public Access*, Vol.35(12); 1761–1772.
- Sabbagh, M., Cummings, J., Christensen, D., Doody, R., Farlow, M., Liu, L., & Fain, R. (2013). Evaluating the cognitive effects of donepezil 23 mg/d in moderate and severe Alzheimer's disease: analysis of effects of baseline features on treatment response. *BMC Geriatrics*, Vol.13(1); 56.
- Salawu, F.T., Umar, J.T. & Olokoba, A. (2011). Alzheimer's disease: A review of recent developments. *Annals of African Medecine*. Vol. 10; 73-79.
- Seiler, S., Schmidt, H., Lechner, A., Benke, T., Sanin, G., Ransmayr, G., & Schmidt, R. (2012). Driving cessation and dementia: results of the prospective registry on dementia in Austria (PRODEM). *PloS One*, Vol. 7(12).
- Suh, G.H., Ju, Y.S., Yeon, B.K., & Shah, A. (2004). A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int.J Geriatr Psychiatry*;817-24.
- Shua-Haim, J.R., Shua-Haim, V., Comsti, E. & Ross, J.S. (2000). Donepezil (Aricept®) treatment of multi infarct dementia: The caregivers and clinical Impression. *American Journal of Alzheimer's Disease*. Vol. 15(4).
- Siegert, R.J., Jackson, D.M., Tennant, A. & Turner-Stokes, L. (2010). Factor Analysis and Rasch Analysis of The Zarit Burden Interview for Acquired Brain Injury Carer Research. *Journal of Rehabilitation Medicine*. Vol. 42; 302-309.
- Smith, J. C., Nielson, K. a, Woodard, J. L., Seidenberg, M., Durgerian, S., Hazlett, K. E., & Rao, S.M. (2014). Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Vol.6(April); 61.
- Spalletta, G., Caltagirone, C., Padovani, A., Sorbi, S., Attar, M., Colombo, D., & Cravello, L. (2014). Cognitive and affective changes in mild to moderate Alzheimer's disease patients undergoing switch of cholinesterase inhibitors: a 6-month observational study. *PloS One*, Vol. 9(2).
- Sperling, R.A, Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., Iwatsubo, T., Jack, C.R., Kaye, J., Montine, T.J., Park, D.C., Reiman, E.M., Rowe, C.C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carillo, M.C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M. & Wagster, M.V. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease:

Recommendations from the *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. Alzheimer & Dementia*. Vol. April; 1-13.

- Stancu, I.-C., Vasconcelos, B., Terwel, D., & Dewachter, I. (2014). Models of beta-amyloid induced Tau-pathology: the long and “folded” road to understand the mechanism. *Molecular Neurodegeneration*, Vol. 9(1); 51.
- Starr, J.M. & Lonie, J. (2008). Estimated pre-morbid IQ effects on cognitive and functional outcomes in Alzheimer disease: a longitudinal study in a treated cohort. *BMC Psychiatry*. Vol. 8(27).
- Takechi, H., Kokuryu, A., Kubota, T., & Yamada, H. (2012). Relative Preservation of Advanced Activities in Daily Living among Patients with Mild-to-Moderate Dementia in the Community and Overview of Support Provided by Family Caregivers. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012.
- Talwar, P., Silla, Y., Grover, S., Gupta, M., Agarwal, R., Kushwaha, S., & Kukreti, R. (2014). Genomic convergence and network analysis approach to identify candidate genes in Alzheimer's disease. *BMC Genomics*, Vol.15(1); 199.
- Tepper, K., Biernat, J., Kumar, S., Wegmann, S., Timm, T., Hübschmann, S., & Mandelkow, E. (2014). Oligomer Formation of Tau Hyperphosphorylated in Cells. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol.14(2).
- Tombaugh, T.N., McDowell, I., Krisjansson, B. & Hubley, A.M. (1996) Mini-Mental State Examination and the Modified MMSE: A psychometric comparison and normative data. *Psychological Assessment*. Vol. (8); 48-59.
- Torti, F.M., Jr., Gwyther, L.P., Reed, S.D., Friedman, J.Y., & Schulman, K.A.(2004). A multinational review of recent trends and reports in dementia caregiver burden. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*; 99-109.
- Tricco, A. C., Soobiah, C., Berliner, S., Ho, J. M., Ng, C. H., Ashoor, H. M., & Straus, S. E. (2013). Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, Vol.185(16).
- Van de Glind, E. M. M., Van Enst, W. A., Van Munster, B. C., Olde Rikkert, M. G. M., Scheltens, P., Scholten, R. J. P. M., & Hooft, L. (2013). Pharmacological treatment of

- dementia: a scoping review of systematic reviews. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Vol. 36(3-4): 211–28.
- Van Marum, R. J. (2009). Update on the use of memantine in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Vol 5; 237-247.
 - Valente, L. E., Truzzi, A., Souza, W. F., Alves, G. S., Alves, C. E. D. O., Sudo, F. K., & Laks, J. (2011). Health self-perception by dementia family caregivers: sociodemographic and clinical factors. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, Vol. 69(5); 739–44.
 - Vidovich, M.R., Shaw, J., Flicker, L. & Almeida, O.P. (2011). Cognitive activity for the treatment of older adults with mild Alzheimer's Disease (AD)- PACE-AD: study protocol for a randomised controlled trial. *BioMed Central*. Vol 12(47).
 - Violet, M., Delattre, L., Tardivel, M., Sultan, A., Chauderlier, A., Caillierez, R., & Galas, M.-C. (2014). A major role for Tau in neuronal DNA and RNA protection in vivo under physiological and hyperthermic conditions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, Vol.8(March); 84.
 - Waldorff, F. B., Buss, D. V, Eckermann, A., Rasmussen, M. L. H., Keiding, N., Siersma, V., & Waldemar, G. (2012). Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded , randomised Danish Alzheimer Intervention Study, *BMJ*. 4693(July); 1–14.
 - Wancata, J., Windhaber, J., Krautgartner, M., & Alexandrowicz, R. (2003).The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *Int.J Psychiatry Med.*; 257-71.
 - Weintraub, S., Ph, D., Salmon, D., Mercaldo, N., Ferris, S., Ph, D., & John, C. (2010). The Alzheimer's Disease Center'Uniform Data Set (USD): The Neuropsychological Test Battery .NIH Public Access, Vol. 23(2); 91–101.
 - Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, Vol. 2(4).
 - Whalen, K.J. & Buchholz, S.W. (2009). The Reliability, Validity and Feasibility of Tools Used to Screen for Caregiver Burden: a Systematic Review. *LBI Library of Systematic Review*. Vol. 5(2).
 - Wilkinson, D., Schindler, R., Schwam, E., Waldemar, G., Jones, R.W., Gauthier, S., Lopez, O.L., Cummings, J., Xu, Y. & Feldman, H.H. (2009). Effectiveness of Donepezil

in Reducing Clinical Worsening in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. Vol. 28; 244-251.

- Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, & Subbiah P. (2001). A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*; 489-95.
- Whitwell, J. L. (2010). The protective role of brain size in Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol.10(12); 1799–801.
- Wilkinson, D., Schindler, R., Schwam, E., Waldemar, G., Jones, R. W., Gauthier, S., & Feldman, H. H. (2009). Effectiveness of donepezil in reducing clinical worsening in patients with mild-to-moderate alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Vol. 28(3); 244–51.
- Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, & Covinsky KE. (2002). Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *Journal of the American Medical Association* ; 2090-7.
- Yao, Z., Zhang, Y., Lin, L., Zhou, Y., Xu, C., & Jiang, T. (2010). Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS Computational Biology*, Vol.6 (11).
- Zarit, S. H., Orr, N. K., & Zarit, J. M. (1985). Families under stress: Caring for the patient with Alzheimer's disease and related disorders. New York: University Press.
- Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. (1980) Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*; 649-55.